Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

VEREINFACHUNGEN VERSCHIEDENER ARTEN DER INTEGRATION VON INDIKATORVERDÜNNUNGSKURVEN

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Norbert Menauer
aus Würzburg

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

VEREINFACHUNGEN VERSCHIEDENER ARTEN DER INTEGRATION VON INDIKATORVERDÜNNUNGSKURVEN

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Norbert Menauer

aus Würzburg

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. K.W. S c h n e i d e r

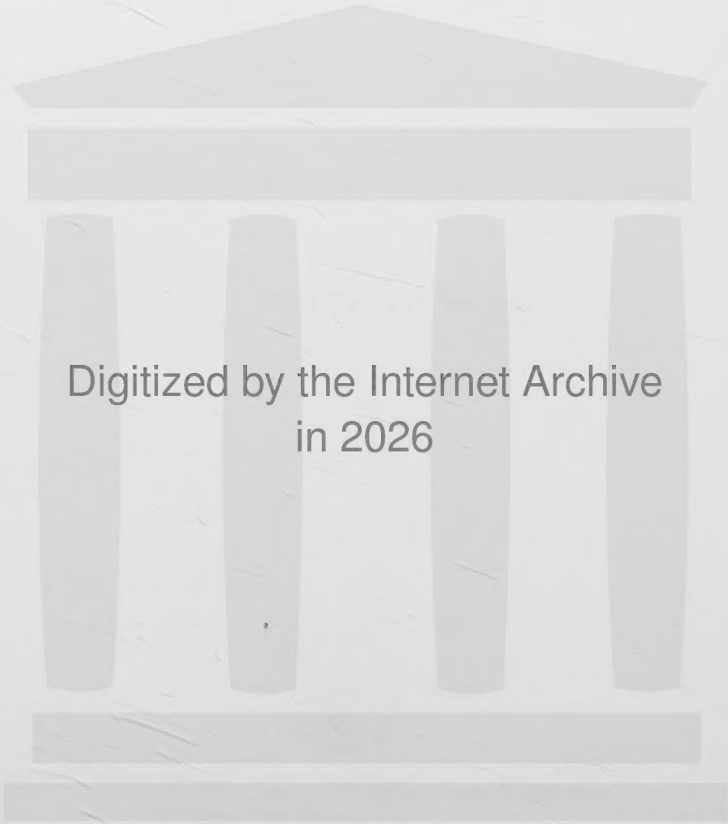
Korreferent: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner Frau gewidmet


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. Einleitung 1

II. Methodischer Teil 3

1. Registrierung der Indikator-Verdünnungskurve 3

2. Auswahl der Verdünnungskurven

3. Mathematische Verarbeitung der Ergebnisse 4

4. Gliederung der Kurven nach Kreislaufsituationen 4

5. Berechnung der Primärfläche nach HAMILTON 5

6. Vergleich mit Ergebnissen nach der Kälteverdünnungsmethode 8

III. Ableitung, Ergebnisse und Vereinfachungen der verschiedenen Methoden 10

A. Empirische Methoden nach

NICHOLSON und WOOD 11

WARNER und WOOD 13

Vereinfachung durch ein Nomogramm 15

HETZEL et al. 17

Vereinfachung durch ein Nomogramm 20

DOW 22

THORBURN 24

B. Mathematische Methoden

1. Berechnung der Fläche unter dem exponentiellen Abfall nach

LEWIS 28

HOFFMAN; COHN und DEL GUERCIO 30

CLARK und STOIK 33

Vereinfachung durch ein Nomogramm 35

LILIENFIELD und KOVACH; GORTEN und HUGHES; BOYETT et al. 38

Seite

2. Berechnung der Fläche nach einer Funktion für den gesamten Kurvenverlauf 39

a) Die logarithmische Normalverteilungsfunktion 39

STOW und HETZEL 41

Vereinfachung der Berechnung 44

LEWI 55

Vereinfachung der Berechnung 58

b) Die Gamma-Verteilung

THOMPSON et al. 65

Vereinfachung der Berechnung 69

Eigene Variation der Gamma-Verteilung 73

Vereinfachung der Berechnung 75

WILLIAMS, O'DONOVAN und WOOD 80

3. Berechnung der mittleren Kreislaufzeit nach der

a) Logarithmischen Normalverteilung 82

b) Gamma-Verteilung 83

IV. Diskussion 85

A. Empirische Methoden und mathematisch einheitliche Integrale

1. Deutung von Mittelwert und Streuung 85

2. Deutung der Regressionsgeraden 85

3. Deutung des Korrelationskoeffizienten 88

4. Korrektur des flächenabhängigen Fehlers 88

5. Deutung der Flächenabhängigkeit der Ergebnisse 93

6. Einfluß der Maximalhöhe Cp auf die mathematische Behandlung der Flächenformeln 105

B. Der exponentielle Abfall 107

C. Die Berechnung der mittleren Kreislaufzeit 108

V. Zusammenfassung 110

VI. Verzeichnis der Abkürzungen 112

VII. Literaturverzeichnis I-II

I. EINLEITUNG

Bei der Bestimmung des Herz-Minuten-Volumens steht ein Problem im Vordergrund: die Berechnung der Fläche unter der kontinuierlich aufgezeichneten Indikator-Verdünnungskurve. Mit Hilfe eines Eichwertes gibt sie die mittlere Konzentration, d.h. den Verdünnungsgrad des Indikators im Kreislauf wieder.

Da aus der Versuchsanordnung keine mathematische Funktion der erhaltenen Kurve abgeleitet werden kann, wird die Fläche am genauesten durch Ordinatensummation bestimmt. Da jedoch die Kurven verschiedener Probanten eine sehr ähnliche Form aufweisen, versuchten verschiedene Autoren, leicht bestimmbare Größen der Kurve zur Gesamtfläche in Beziehung zu setzen und so die zeitraubende Ordinatensummation zu vereinfachen.

Die Arbeiten anderer Autoren, die experimentellen Kurven über eine mathematische Funktion zu integrieren, fanden bislang wegen der komplizierten Berechnung der Formel wenig Verbreitung.

Sinn dieser Arbeit soll es sein, eine vergleichende Beurteilung der bisher veröffentlichten Möglichkeiten zu bieten, wobei die mathematischen Integrale ausführlicher abgehandelt werden sollen. Außerdem sind letztere nicht nur für die Verarbeitung in Computern besonders geeignet, sie können auch durch einfache Hilfsmittel mit den schnellsten empirischen Methoden konkurrieren.

Als solche Hilfsmittel wurden in dieser Arbeit Tabellen und Kurven hergestellt und zur schnellen, orientierenden Kontrolle der Änderung der Herzleistung z.B. bei Belastung oder unter Medikamenteneinfluß, wurden spezielle Graphiken entwickelt.

Die nach HAMILTON's Standardmethode berechnete sog. Primärfläche diente als Vergleichswert. Da bei den mathematischen

Funktionen die Übereinstimmung der Ergebnisse mit der Primärfläche noch nicht beweist, ob beide Kurven den gleichen Verlauf nehmen, wurde dies gesondert untersucht.

Die Integration des exponentiellen Abfalles konnte ebenfalls durch ein Nomogramm, basierend auf dem Integral der Exponentialfunktion, sehr verkürzt und vereinfacht werden.

Somit ist dieser Arbeit folgendes Ziel gesetzt:

a) Beschreibung der verschiedenen Integrations-Verfahren

b) Vereinfachungen der Flächenberechnung

c) Vergleich und Beurteilung der nach den verschiedenen Methoden gewonnenen Ergebnisse.

II. METHODISCHER TEIL

1. Registrierung der Indikator-Verdünnungskurve

Die in dieser Arbeit benutzten Verdünnungskurven wurden mit folgender Registrieranordnung gewonnen: als Indikator diente Cardiogreen. Die Menge betrug 5 mg Cardiogreen in 2 ml Aqua bidest., zur Herstellung einer Konzentrations-Zeitkurve. Der Indikator wurde dem Patienten über einen 60 cm langen PVC-Schlauch mit 1,5 mm Durchmesser im rechten Arm injiziert, sodaß die effektive Injektionsstelle etwa in Höhe der Vena subclavia lag. Das arterielle Blut wurde dem linken Arm mit einer Apparatur der Fa. Kipp, Delft, entnommen. Ein 58 cm langer, 4 mm starker Abzugschlauch führte das Blut über einen Magnetrührer durch die Meßküvette, die die Konzentrationsänderungen des Indikators an ein Honeywell-Brown-Schreibgerät weitergab. Die Abzugspumpe erbrachte eine Leistung von 0,5 ml/sec. Mit einem Handschalter wurde der Moment der Injektion des Indikators auf der Kurve vermerkt.

2. Auswahl der Verdünnungskurven

Ausschlaggebend für die Wahl der Kurven war ein glatter Verlauf, der möglichst wenig von Undulationen, wie sie ein in den Abzugsschlauch durchschlagender Puls verursacht, überlagert war. Es wurden ferner sehr schmale und ausgesprochen flache Kurven ausgewertet, um die Variationsbreite der Flächen, wie sie bei großen und kleinen Herz-Minuten-Volumina entstehen, zu erfassen. Die Maximalhöhe Cp der Kurve spielt bei diesen Betrachtungen keine Rolle. Sie ist vor allem abhängig von der Eichung der Geräte und der Konzentration des Indikators. Diese Abhängigkeit wurde weitgehend ausgeschaltet, indem die zu vergleichenden Flächen durch Cp dividiert wurden, d.h. alle Kurven wurden auf die Normhöhe 1 gebracht.

3. Mathematische Bearbeitung der Ergebnisse

Soweit bei den empirischen Methoden ein Korrekturfaktor K nötig ist, wurde dessen Mittelwert gebildet, σ als mittlere quadratische Abweichung berechnet und in Prozenten des Mittelwertes angegeben, um die Streuung der verschiedenen Verfahren untereinander vergleichen zu können. An die Stelle des Korrekturfaktors tritt bei den Methoden, die die Primärfläche direkt integrieren, der Quotient Q aus berechneter Fläche durch Primärfläche. Ferner wurde der Korrelationskoeffizient r und die Regressionsgerade berechnet. Letztere ermöglicht eine Aussage, inwieweit die berechneten Flächen einen gerichteten, von der Größe der Primärfläche abhängigen Fehler beinhalten.

4. Gliederung der Kurven nach Kreislaufsituationen

Die an Patienten gewonnenen Kurven erlauben keine Aufteilung nach Strömungs- bzw. Mischvolumenänderungen, wie dies an Kreislaufmodellen möglich ist. Deshalb wurde versucht, auf Grund klinisch definierter Kreislaufsituationen eine Aussage über Mischvolumen- bzw. Strömungsabhängigkeit der verschiedenen Methoden zu erhalten. Folgende Klassifizierung erschien sinnvoll:

Hypertonie
Cor pulmonale
Herzinsuffizienz
Sportler in Ruhe
unter Belastung

Es wurden nur Kurven solcher Patienten ausgewertet, deren Krankheitsbild einwandfrei klinisch nachgewiesen und typisch ausgeprägt war.

Die mathematischen Integrale wurden ferner für die Zeiten bei $\frac{3}{4}$ Cp, $\frac{1}{2}$ Cp, $\frac{1}{3}$ Cp und $\frac{1}{4}$ Cp berechnet.

5. Die Berechnung der Primärfläche nach HAMILTON

In einer Reihe von Experimenten an Kreislaufmodellen und isolierten Herz-Lungen-Präparaten konnte er nachweisen, daß die Verdünnungskurven gemäß einer einfachen exponentiellen Funktion abfallen. Damit konnte er die Rezirkulation schneller Indikatorteilchen, die im Organismus durch verschieden lange, parallel geschaltete Teilkreisläufe und das geschlossene Kreislaufsystem zustande kommt, ausschalten.

Ein einfacher exponentieller Abfall ist charakterisiert durch die Steilheit E, die gleich dem Quotienten des nachfolgenden kleineren Wertes C_1 durch den vorausgehenden größeren C_0 ist. Also:

$$E = \frac{C_1}{C_0} = \frac{C_2}{C_1} = \frac{C_3}{C_2} \cdots \qquad \text{(Abb. 1)}$$

Voraussetzung ist, daß beide Koordinatenachsen jeweils in gleiche Einheiten unterteilt sind.

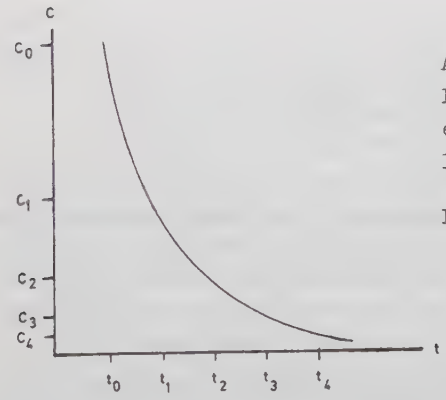


Abb. 1:
Die Kurve zeigt einen einfachen exponentiellen Abfall für:

$$E = 0{,}5 = \frac{C_1}{C_0} = \frac{C_2}{C_1} \cdots$$

Logarithmiert man die Gleichung $E = \frac{C_1}{C_0}$, so erhält man:

$$\log E = \log C_1 - \log C_0$$

Dies ist die Bedingung einer Geraden, die in einem Koordinatensystem mit logarithmisch eingeteilter Ordinate und linear geteilter Abszisse liegt (Abb. 2).

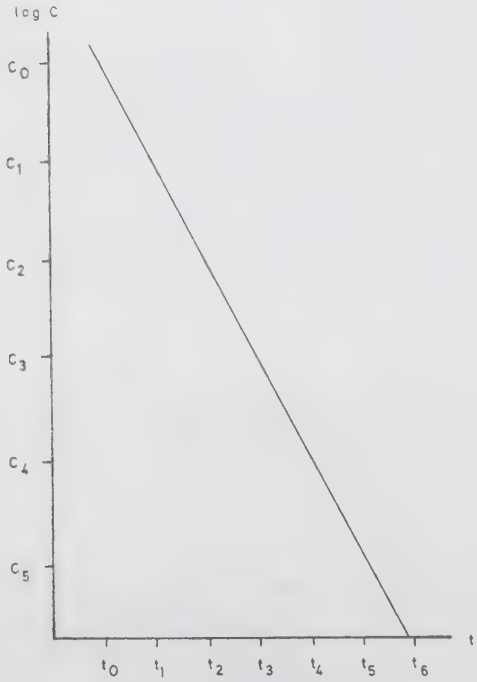


Abb. 2
Die Kurve der Abb. 1 wurde in ein Koordinatensystem übertragen, dessen C-Achse logarithmisch eingeteilt ist. Dadurch entsteht eine Gerade, die über beliebig viele Dekaden extrapoliert werden kann.

Die Konzentrations-Zeit-Werte einer Verdünnungskurve, die exponentiell abfallen, imponieren folglich als Gerade, wenn die Kurve in ein halblogarithmisches Koordinatensystem umgezeichnet wird. Die Gerade kann somit über den Beginn der Rezirkulation hinaus auf die Basis der Kurve verlängert werden.

Die so extrapolierte und damit vervollständigte Kurve wird dann nach der Rechteckformel berechnet (BRONSTEIN, I.N. und K.A. SEMENDJAJEW S. 336)

Man teilt die Abszisse der Verdünnungskurve in beliebig

viele gleich große Strecken dt. Das Ende jeder Teilstrecke besitzt den zugehörigen Wert C_i. Aus C_i und dt konstruiert man ein Rechteck. Die Kurve wird somit als eine Folge von Rechtecken dargestellt. (Abb. 3) Da die Fläche eines einzelnen Rechteckes dt C_i ist, wird die Kurvenfläche als Summe aller Rechtecke gewonnen:

$$FP = \sum dt\ C_i$$

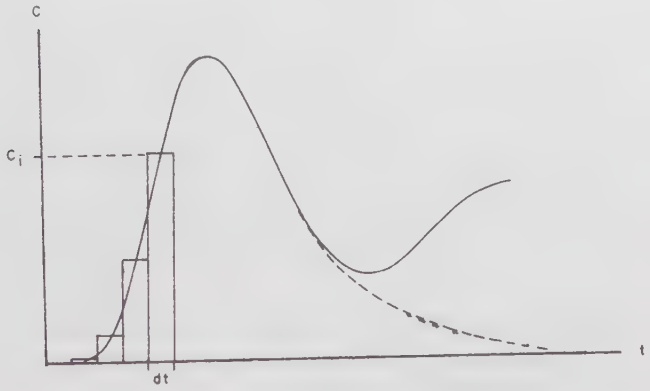


Abb. 3: Die Abszisse wird in gleiche Teile dt unterteilt und mit der Höhe der Kurve C_i am Ende jeder Teilstrecke ein Rechteck konstruiert. Die Summe der Rechtecke ergibt die Fläche der Kurve. Wie man sieht, wird die Fläche umso genauer, je kleiner dt gewählt wird.

Wählt man dt = 1, in unserem Fall = 1 sec, so genügt die einfache Summation der C_i-Werte.

Die Standard-Integration der Primärfläche beinhaltet also:

a) Die Übertragung der registrierten Kurve in ein halblogarithmisches Koordinatensystem
b) Die Extrapolation des exponentiellen Abfalles
c) Die Summation aller C_i-Werte.

6. Vergleich (soweit möglich) mit Ergebnissen nach der Kälteverdünnungsmethode

1967 erschien eine Arbeit von SPIECKERMANN, P.G. und H.J. BRETSCHNEIDER mit ähnlicher Thematik, auf die des öfteren zurückgegriffen wird. Da die Autoren als Indikator keinen Farbstoff injizieren, sondern physiologische Kochsalzlösung, also die Thermo-Dilution-Methode anwenden, werden die Besonderheiten gegenüber der Farbstoffmethode geschildert.

So basiert die Ableitung der Formel zur Berechnung des HMV auf dem ersten Hauptsatz der Wärmelehre, wonach die zugeführte Wärme- bzw. Kältemenge der Änderung der Wärmemenge des Systems entspricht. Kälte- und Wärmeaustauschprozesse mit den Blutgefäßen und deren unmittelbarer Umgebung benötigen Zeit, sodaß die Kurvenform auf der Zeitachse protrahiert verläuft. Da das gekühlte Blut in der Peripherie fast vollständig wieder aufgeheizt wird, resultiert eine nur sehr geringe Rezirkulation. Trotz dieser Austauschvorgänge findet praktisch kein Verlust des Indikators zwischen Injektionsort und Messpunkt statt.

Daraus ergeben sich gegenüber Farbstoffen einige Vorteile:

a) Bequeme absolute Eichung durch Thermoelemente
b) Keine Verzerrung der Kurve, da Temperaturmessung in den Gefäßen
c) Kein Blutverlust
d) Keine Intoxikation des Patienten
e) Wegfall der Ungenauigkeit der Photometer
f) Geringe Unkosten

Weitere der aufgeführten Vorteile sind relativ, abhängig von der jeweils angewendeten Farbstoffmethode. Dies wäre:

g) Bei dynamischer Eichung entfällt die Korrektur auf Hämatokrit auch bei Verwendung von Farbstoffen.
h) Größeres zeitliches Auflösungsvermögen der protrahierten Thermo-Kurve kann durch eine höhere Registriergeschwindigkeit kompensiert werden. Die protrahierte

Thermo-Kurve bringt eine größere Ungenauigkeit in die HMV-Bestimmung; da das HMV physiologisch ohnehin während der Versuchsdauer nicht völlig konstant bleibt. Dieser Fehler wirkt sich bei längerer Versuchsdauer stärker aus. Um einen Teil der angegebenen Methoden zu überprüfen, wurden von den Autoren 120 Tierversuche und 80 Modellversuche hergestellt.

Die Variation des HMV in den Tierversuchen wurde durch Infusion von Blutersatzmitteln, bzw. durch hämodynamischen Schock erreicht. In den Modellversuchen konnte das Mischvolumen bzw. die Flussgeschwindigkeit unabhängig voneinander variiert werden.

Da in dieser Arbeit nur die Fläche unter der Verdünnungskurve interessierte, wurde auf die Ableitung der Formeln zur Berechnung des HMV verzichtet.

III. A B L E I T U N G, E R G E B N I S S E und V E R E I N F A C H U N G E N der verschiedenen Methoden

A. Empirische Methoden:
Die Fläche wird auf Grund empirisch gewonnener und statistisch gesicherter Zusammenhänge von Parametern berechnet.

B. Mathematische Methoden:

1.) Der Beginn des exponentiellen Kurvenabfalles teilt die Fläche in zwei Teile. Der erste wird durch Ordinatensummation oder Planimetrierung bestimmt, der zweite mit dem Integral über die "einfache Exponentialfunktion".

Eine gewisse Sonderstellung nehmen die Kurvenlineale ein.

2.) Der gesamte Kurvenverlauf wird als einheitliche mathematische Funktion beschrieben und die Fläche als Integral darüber bestimmt.

C. Automatische Verfahren:
Zur Integration der Kurve werden Computer herangezogen, die direkt mit dem Schreibgerät gekoppelt sind. Auf diese Arbeiten kann hier nicht eingegangen werden, da entsprechende Apparaturen nicht zur Verfügung standen.

Im Folgenden werden die einzelnen Verfahren in der angegebenen Reihenfolge abgehandelt. Die Ergebnisse der eigenen Berechnungen und der Literatur werden jeweils im Anschluß an die Beschreibung der Methoden angegeben.

A Empirische Methoden

Betrachtet man eine willkürliche Auswahl von Indikator-Verdünnungskurven verschiedener Patienten, so fällt eine große Ähnlichkeit des Kurvenverlaufes auf. Diese Übereinstimmung wird umso wahrscheinlicher, als die Kurvenform in der Hauptsache von zwei Komponenten hervorgerufen wird: der Stromstärke, d.h. dem Volumen Blut pro Gefäßquerschnitt und Zeiteinheit und dem Blutvolumen, in dem sich der Indikator verteilen kann. Voraussetzung dazu ist allerdings, daß das Registriersystem, das die betrachteten Kurven schrieb, unverändert blieb. Daraus folgt, daß die Höhe des jeweiligen Korrekturfaktors von der Registrierapparatur abhängt und so in den Literaturangaben stark variiert. Vergleichbar ist der prozentuale Anteil der Streuung σ am Korrekturfaktor.

NICHOLSON, J.W. und E.H. WOOD (1951)

Die Autoren suchten nach einer Möglichkeit, die Umzeichnung des exponentiellen Abfalles und die anschließende Extrapolation zu umgehen. Sie stellten fest, daß der exponentielle Teil des Abfalles mit einem nahezu geraden Verlauf beginnt. Dies trifft besonders bei den Verdünnungskurven zu, die ein hohes Maximum und ein kleines Steilheitsmaß E besitzen und deshalb eine große Differenz zwischen C_0 und C_1 aufweisen. Liegt E nahe bei 1, z.B. bei Kurven herzinsuffizienter Patienten, so kann ein weitgehend gerades Segment praktisch nicht mehr gesehen werden.

NICHOLSON und WOOD verlängerten das gerade Segment bis zum Schnittpunkt PT' mit der Basis (Abb. 4). Der so linear extrapolierte Kurventeil A wird planimetriert oder durch Ordinatensummation errechnet. Die Teilfläche A wird durch einen Faktor zur Primärfläche korrigiert.

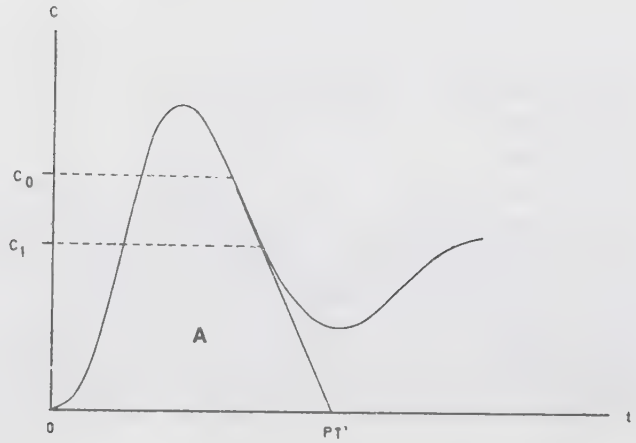


Abb. 4: Eine am besten als Gerade imponierende Strecke des Abfalles der Kurve - zwischen C_0 und C_1 der Abbildung - wird bis PT' auf der Basis verlängert und die so begrenzte Teilfläche A durch Ordinatensummation oder Planimetrieren berechnet.

Ergebnisse der Autoren

Mit der Teilfläche A bestimmten sie den Herzindex bei Normalpersonen um 24,4 $\pm$ 1,36 % zu groß bzw. die Kurvenfläche um denselben Betrag zu klein. Daraus erhält man einen Korrekturfaktor von 1,244 $\pm$ o,0136 ($\pm$ 1,69 %).

Die entsprechenden Werte für Patienten mit Herzfehlern sind: 1,270 $\pm$ 0,039 ($\pm$ 4,95 %).

Diese Methode wurde nicht überprüft, da die Ordinatensummation erst in der Weiterführung durch WARNER und WOOD eine entsprechende Vereinfachung erfährt.

WARNER, H.R. und E.H. WOOD (1952)

Die Autoren extrapolierten die Verdünnungskurve ebenso wie NICHOLSON und WOOD, indem sie das augenscheinlich gerade Stück des exponentiellen Abfalles auf die Basis bis zum Schnittpunkt PT' verlängerten. Sie notierten weiter den Beginn des Kurvenanstieges O und die Maximalhöhe Cp. (Abb. 5)

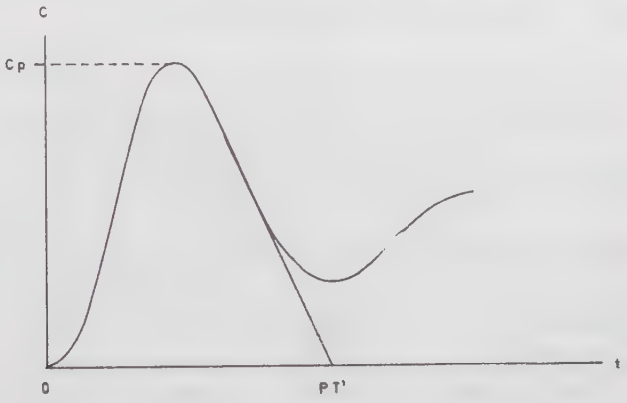


Abb. 5: Ein augenscheinlich gerader Verlauf des Kurvenabfalles wird bis zum Schnittpunkt PT' mit der Basis extrapoliert. Als Teilfläche wird das Dreieck $\frac{PT'}{2}Cp$ berechnet.

Diese drei Punkte beschreiben ein Dreieck mit der Fläche $\frac{PT'}{2}$ Cp. Diese Fläche wird mit dem Korrekturfaktor kW der Primärfläche angeglichen. Gegenüber den beiden folgenden Methoden (nach HETZEL et al. und nach DOW) erweist es sich als Vorteil, daß Cp in Bezug auf die Zeitachse nicht lokalisiert werden muß, da die zugehörige Zeit tp nicht in die Flächenformel eingeht.

Korrekturfaktor der Autoren:

$$1{,}1 \pm 0{,}024 \ (\pm 2{,}64\ \%)$$

E r g e b n i s s e

Da SPIECKERMANN und BRETSCHNEIDER die von DOW 1955 modifizierte Formel anwandten, in der die lineare Extrapolation durch eine Tangente von Cp an den abfallenden Kurvenschenkel ersetzt wurde, ist ein exakter Vergleich nicht möglich. Sie berechneten die Flächen bei kleiner Primärfläche geringfügig zu klein und bei großer zu groß. Mit r = 0,998 stellten sie eine gute Übereinstimmung fest.

Eigene Ergebnisse:

Korrekturfaktor als Mittelwert aus 100 Kurven:

$$kW = 1{,}21757 \pm 0{,}0638 \ (\pm 5{,}24\ \%)$$

Daraus ergibt sich die Flächenformel:

$$FW = \frac{PT'}{2}\ 1{,}217\ Cp$$

Aufgeteilt ergaben sich folgende Unterschiede:

	kW	σ	σ %	n
Hypertonie	1,21916	0,06276	5,15	50
Cor pulmonale	1,22275	0,04147	3,39	20
Herzinsuffizienz	1,3082	0,067156	5,133	10
Sportler				
in Ruhe	1,2055	0,04242	3,52	10
u. Belastg.	1,2399	0,05495	4,43	10

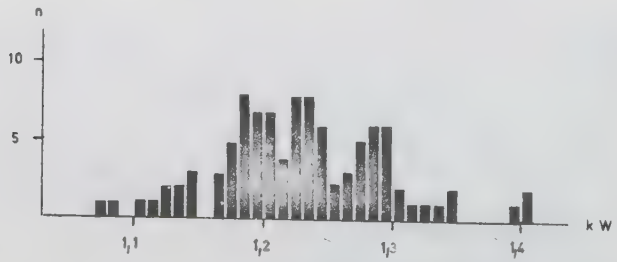


Abb. 6: Verteilung der Häufigkeit der Korrekturfaktoren in den Intervallen von 0,01 kW.

Zwischen der durch Cp dividierten Primärfläche und der Dreiecksbasis $\frac{PT'}{2}$ ergab sich der Korrelationskoeffizient

$$r = 0,99292$$

Die für dieselben Größen berechnete Regressionsgerade hat die Gleichung:

$$\frac{PT'}{2} = 0,89 + 0,72 \frac{FP}{Cp}$$

Der Schnittpunkt mit der Identitätsgeraden

$$\frac{PT'}{2} = \frac{FP}{Cp\ 1,21757}$$

liegt bei $\frac{PT'}{2} = 7,215$ und bei $\frac{FP}{Cp} = 8,785$

Im Durchschnitt wird mit der Formel von WARNER und WOOD folglich die Fläche bei tatsächlichen Flächenwerten $\frac{FP}{Cp}$ unter 8,785 zu groß und bei tatsächlichen Flächenwerten darüber zu klein bestimmt. Beispiele:

tatsächliche Fläche $\frac{FP}{Cp}$	kW	$\frac{PT'}{2}$	$\frac{FW}{Cp}$
5,0	1,113	4,49	5,46
10,0	1,235	8,09	9,85
30,0	1,333	22,49	27,35

Vereinfachung der Berechnung

Auf Grund der Regressionsgeraden wurde das Nomogramm (Abb. 7) gezeichnet. Es entsteht, indem man die Abszisse und Ordinate der Abb. 41 auf die eingezeichnete Regressionsgerade zwischen $\frac{PT'}{2}$ und $\frac{FP}{Cp}$ überträgt. (Über die Vorteile dieser Berechnung gegenüber eines einfachen Korrekturfaktors berichtet Kapitel A. 4 in der Diskussion). Für das der Kurve entnommene PT' kann sofort der zugehörige Flächenteilwert $\frac{FP}{Cp}$ entnommen werden, der mit Cp multipliziert die gesuchte Fläche darstellt.

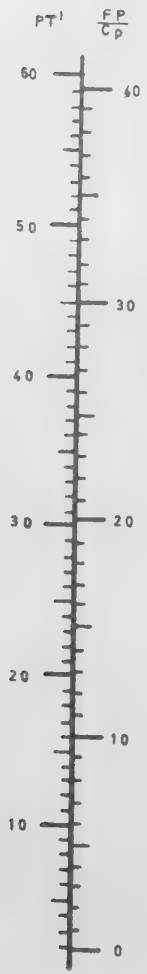


Abb. 7:
Nomogramm zur Berechnung der Fläche nach WARNER und WOOD unter Verwendung der berechneten Regressionsgeraden

$$\frac{PT'}{2} = 0{,}89 + 0{,}72 \frac{FP}{Cp}$$

HETZEL, P.S., H.J.C. SWAN, A.A. RAMIREZ DE ARELLANO und E.H. WOOD (1958)

Diese Methode ist bekannt als "Forward triangle Methode". Die Autoren nahmen an, daß die Zeit tp ausreichend Information über den Anstiegsteil der Kurve enthält und ferner in einer konstanten Korrelation zur Primärkurve steht. Diese Korrelation würde dann auch auf das Verhältnis: Dreiecksfläche $\frac{Cp}{2}$ tp zur Primärfläche übergehen. (Abb. 8)

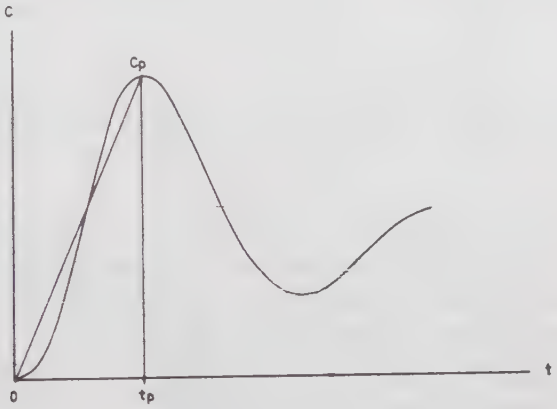


Abb. 8: Aus der Anstiegszeit tp und der Höhe Cp wird ein Dreieck mit der Fläche $\frac{tp}{2}$ Cp konstruiert; multipliziert mit kH ergibt sich die Primärfläche.

Als Korrekturfaktor kH gaben HETZEL et al. 2,85 mit einer Streuung von $\pm$ 0,42 = 14,73 % an.

E r g e b n i s s e

ROST und SCHNEIDER haben 1964 ausführlich über ihre Erfahrungen mit der Forward triangle Methode berichtet. Sie teilten das Kurvenmaterial nach der Diagnose der Patienten

auf. Der Korrekturfaktor wurde gegen die nach HAMILTON bestimmte Primärfläche als $\frac{1}{kH}$ bestimmt. (Die Mitralvitien sollen hier nicht berücksichtigt werden, da die Auswertung dieser Kurven nur näherungsweise möglich ist !)

Es wurden folgende Werte errechnet:

	$\frac{1}{kH}$	σ	σ %	n
Hypertonie	0,33	0,036	10,9	20
Herzinsuffizienz	0,32	0,0212	6,63	18
Sportler				
in Ruhe	0,34	0,022	6,47	20
u. Belastg.	0,30	0,013	4,47	20

Ergebnisse von SPIECKERMANN und BRETSCHNEIDER mit der Kälteverdünnungsmethode:

1.) Tierversuche
Die Streuung des Korrekturfaktors kH = 4,35 $\pm$ 0,56 entspricht 10,6 %. Unterhalb einer Fläche von 1485 mm^2 werden die Flächen zu groß, darüber zu klein berechnet. Der Korrelationskoeffizient r = 0,940.

2.) Modellversuche
a) Variation der Flussgröße:
kH = 8,20 $\pm$ 2,65 (= 32,3 %)
Bei sehr niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten steigt der Faktor zunächst steil an, um dann gegen hohe Stromstärken langsam abzusinken.

b) Variation des Mischvolumens:
Mit Zunahme des Mischvolumens sinkt der Korrekturfaktor.

Die Ergebnisse aus den Modellversuchen streuen stärker als bei den Tierversuchen.

Der gerichtete Fehler entspricht dem eigenen Ergebnis.

Eigene Ergebnisse:

Korrekturfaktor als Mittelwert aus 100 Kurven:

$$kH = 2{,}909 \pm 0{,}3172 \; (= 10{,}9\ \%)$$

Daraus ergibt sich die Flächenformel:

$$FH = \frac{tp}{2}\ 2{,}909\ Cp$$

Aufgeteilt ergaben sich folgende Werte:

	kH	σ	σ %	n
Hypertonie	2,8687	0,302	10,52	50
Cor pulmonale	2,862	0,2151	7,51	20
Herzinsuffizienz	3,3287	0,3505	10,5	10
Sportler				
in Ruhe	2,802	0,214	7,65	10
u. Belastg.	2,885	0,295	10,22	10

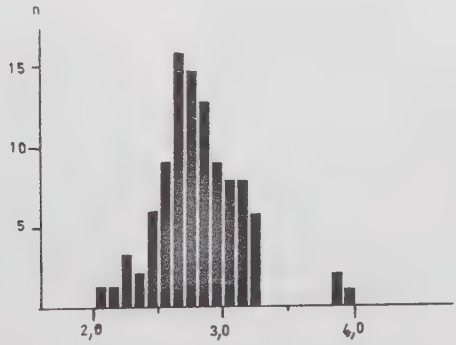


Abb. 9: Die Abbildung zeigt die Verteilung der gefundenen Korrekturfaktoren entsprechend ihrer Häufigkeit.

Zwischen der durch Cp dividierten Primärfläche und der Dreiecksbasis $\frac{tp}{2}$ ergab sich der Korrelationskoeffizient

$$r = 0{,}96504$$

Die für dieselben Größen berechnete Regressionsgerade hat die Gleichung:

$$\frac{tp}{2} = 0{,}6454 + 0{,}2763\ \frac{FH}{Cp}$$

Der Schnittpunkt mit der Identitätsgeraden

$$\frac{tp}{2} = \frac{FH}{Cp\ 2{,}909}$$

liegt bei $\frac{tp}{2} = 3{,}289$ und bei $\frac{FP}{Cp} = 9{,}567$.

Im Schnitt wird also die Fläche bei tatsächlichen Flächenwerten unter 9,567 zu groß und bei tatsächlichen Flächen darüber zu klein bestimmt. Beispiele:

tatsächliche Fläche $\frac{FP}{Cp}$	kH	$\frac{FH}{Cp}$
5,0	2,46	5,91
10,0	2,93	9,92
30,0	3,36	25,98

Vereinfachung der Berechnung

In gleicher Weise wie bei WARNER und WOOD wurde die Regressionsgerade (Abb. 42) als Nomogramm umgestaltet (Abb. 10), indem der Maßstab der Abszisse und Ordinate auf ihr abgetragen wurde (nähere Erläuterungen stehen im Diskussionsteil, Kapitel A,4). Für das der Kurve entnommene tp kann der Wert $\frac{FP}{Cp}$ abgelesen werden. Multipliziert man ihn mit Cp, so erhält man die gesuchte Fläche.

Abb. 10:
Nomogramm zur Berechnung der Fläche nach HETZEL et al., konstruiert mit Hilfe der berechneten Regressionsgeraden

$$\frac{tp}{2} = 0{,}6454 + 0{,}2763 \frac{FP}{Cp}$$

Der Wert $\frac{FP}{Cp}$ ergibt mit Cp multipliziert die gesuchte Fläche.

[illegible] (1970)

Die Konzeption dieser [illegible] gegenüber [illegible] gen Unterschied zur [illegible] Formel [illegible]. Die Formel lautet:

$$P = Cp \cdot PCT \cdot [illegible]$$

Der Zeitparameter PCT enthält hier zusätzlich die [illegible]. Erscheinungszeit AT; PCT = AT + tp (siehe Abb. 11).

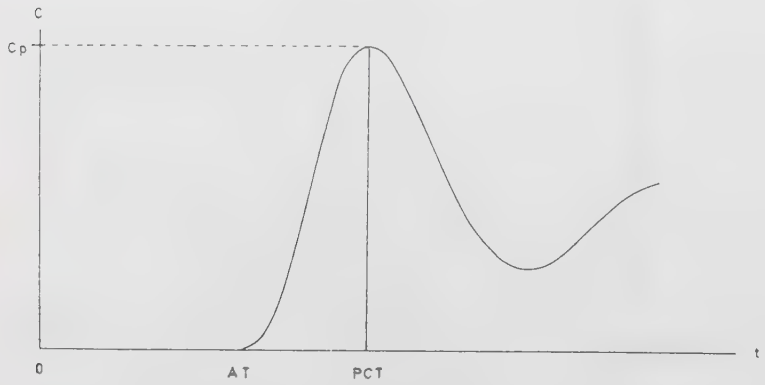


Abb. 11: Die Fläche des Rechteckes PCT Cp wird berechnet und mit einem Korrekturfaktor kD dem Wert der Primärfläche angeglichen.

Als Korrekturfaktor bestimmte der Autor einen Wert von 0,695 mit der sehr großen Abweichung von 0,286 und einem Korrelationskoeffizienten von 0,79. Der Autor konnte den Korrelationskoeffizienten auf 0,92 anheben, wenn er statt des mittleren Korrekturfaktors die empirische Beziehung

$$kD = \frac{1}{3{,}0 - 0{,}9\ (PCT/AT)}$$

als Korrekturfaktor einsetzte.

Eine Ableitung für diesen Wert gab DOW nicht an.

Die Flächenformel lautet dann:

$$FD = \frac{Cp \cdot PCT}{1,0 - 0,9\ (PCT/AT)}$$

E r g e b n i s s e

Eigene Ergebnisse:

Da diese Formel keinen Korrekturfaktor mehr benötigen sollte, wurde zur Berechnung der Streuung der Quotient $Q = \frac{FD}{FP}$ gebildet. Es resultiert ein mittlerer Quotient aus 100 Kurven:

$$QD = 1,1362 \pm 0,117558\ (= 10,36\ \%)$$

Q wurde ferner nach hämodynamischen Gruppen aufgeteilt:

	QD	σ	σ %	n
Hypertonie	1,15876	0,103788	8,95	50
Cor pulmonale	1,17845	0,104134	8,85	20
Herzinsuffizienz	1,001	0,108623	10,85	10
Sportler				
in Ruhe	1,18656	0,09617	8,1	10
u. Belastg.	1,1566	0,11646	10,08	10

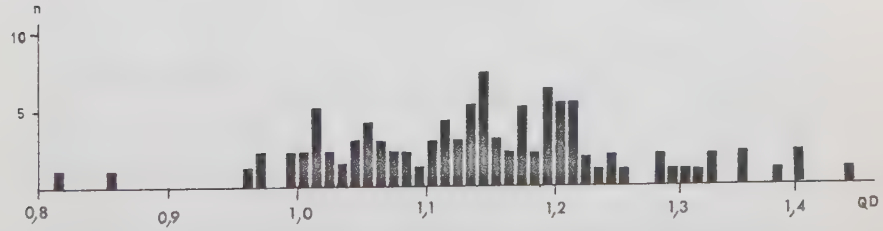


Abb. 12: Die Graphik zeigt die Verteilung der Quotienten $QD = \frac{FD}{FP}$

Als Regressionsgerade wurde berechnet:

$$\frac{FD}{Cp} = 2,128 + 0,9166\ \frac{FP}{Cp}$$

Der Schnittpunkt mit der Identitätsgeraden liegt bei: $\frac{FP}{Cp}$ = 25,498; d.h. bei einer tatsächlichen Fläche $\frac{FP}{Cp}$ unter 25,5 werden die Flächen zu groß, darüber zu klein berechnet. Identische Flächen erhält man also nur bei herzinsuffizienten Patienten. Beispiele:

tatsächliche Fläche $\frac{FP}{Cp}$	QD	$\frac{FD}{Cp}$
5,0	1,342	6,71
10,0	1,13	11,3
25,0	1,0016	25,04
30,0	0,987	29,62

Der Korrelationskoeffizient beträgt:

$$r = 0{,}96477$$

Abschließend sei, nach der ersten Konzeption der Formel als Forward-rectangle = PCT Cp k, der Korrelationskoeffizient

$$r = 0{,}94274$$

und die Regressionsgerade zwischen PCT und $\frac{FP}{Cp}$:

$$PCT = 3{,}91423 + 1{,}16576 \frac{FP}{Cp}$$

angegeben.

SPIECKERMANN und BRETSCHNEIDER erhielten für die Kältеverdünnungsmethode einen Korrelationskoeffizienten von

$$r = 0{,}936$$

Die von DOW korrigierte Formel berechnet demnach die Fläche erheblich genauer (r = 0,96477).

G.T. THORBURN (1961)

Zu seinen Studien verwandte THORBURN insgesamt 135 Kurven, 77 von Hunden und 58 von Patienten. Er untersuchte das Verhältnis der Gesamtfläche, die nach HAMILTON bestimmt wurde, zu der Teilfläche, die mit der mittleren Kreislaufzeit MCT endet. Es ergab sich, daß die Fläche bis zur MCT sehr genau 62,5 % der Primärfläche beinhaltet. Unterschiedliche Injek-

tionsstellen des Indikators spielten dabei praktisch keine Rolle. Nur die Modellversuche lagen mit 61,6 % geringfügig niedriger.

Angaben von THORBURN

	Injektionsort	Anzahl d. Kurven	Fläche bis MCT (%)	Standardabweichung
Pat.	Li. Vorhof	16	62,5	0,267
Pat.	V. pulmonalis	34	62,4	0,219
Pat.	V. cava sup.	18	62,5	0,363
Insgesamt		68	62,4	0,157
Hund	Re. Ventrikel	29	62,5	0,350
Modell	kurze Injektionsstrecke	10	61,5	0,277
Modell	lange Injektionsstrecke	10	61,7	0,267
Insgesamt		20	61,6	0,188

Auf Grund dieser Ergebnisse würde man sehr genaue Flächen erhalten, ließe sich die MCT ohne die Extrapolation zur Ausschaltung der Rezirkulation errechnen. THORBURN bestimmte die MCT als Vielfaches der Erscheinungszeit AT. Den gefundenen Wert gab er nicht an. Die Fläche bis zur so errechneten MCT wird planimetriert oder durch Ordinatensummation bestimmt.

Die Flächenformel lautet dann:

$$F = 1{,}60\ F_{MCT}$$

Der Faktor 1,60 entsteht aus dem Verhältnis der Primärfläche zur Teilfläche bis zur MCT: $\frac{FP}{F_{MCT}}$

Aus der Veröffentlichung geht nicht klar hervor, ob die Standardabweichung von der Prozentzahl der Fläche bis zur MCT, 62,5 %, berechnet wurde oder für den Faktor 1,60. Im ersten Fall wäre das Ergebnis besser als der Fehler bei der Bestimmung der MCT zuließe, σ % wäre 0,251 % ! Im letzteren Fall wäre σ % von 1,60 mit 9,8 % zu ungenau.

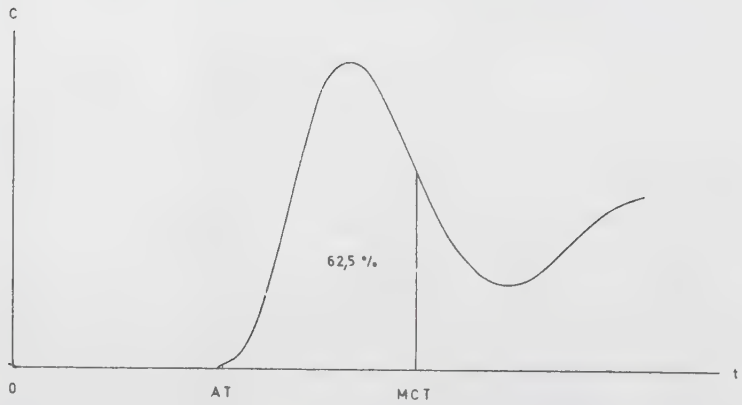


Abb. 13: Die MCT teilt die Fläche der Verdünnungskurve in zwei Teilflächen, mit 62,5 % bzw. 37,5 % der Primärfläche.

Berechnung der mittleren Kreislaufzeit nach HAMILTON

Die mittlere Kreislaufzeit ist definiert als der Mittelwert der Summe aller Einzelzeiten, die jedes einzelne Indikatorteilchen vom Ort der Injektion bis zur Abzugsnadel in einer Arterie benötigt.

$$MCT = AT + \frac{\sum C\,t}{\sum C}$$

E r g e b n i s s e

Eigene Ergebnisse

Da nicht zu erwarten ist, daß die MCT ein konstantes Vielfaches der AT ist, wurde ein konstanter Faktor nicht berechnet. Zwischen der MCT und AT wurde ein Korrelationskoeffizient von

$$r = 0{,}96265$$

gefunden.

Die berechnete Regressionsgerade lautet:

$$AT = 0{,}346683 + 0{,}4385\ MCT$$

Löst man die Gleichung nach MCT auf, so erhält man eine Funktion, nach der die MCT für das der Kurve entnommene AT berechnet werden kann.

$$MCT = \frac{AT - 0{,}346683}{0{,}4385}$$

Das Verhältnis AT : MCT wird mit wachsendem AT kleiner. Beispiele, die auf Grund der Regressionsgeraden berechnet wurden:

MCT	AT	$\frac{AT}{MCT}$
1,0	0,785	0,785
10,0	4,732	0,473
30,0	13,502	0,450

Da die Korrelation zwischen MCT und AT bereits etwas geringer ist, als die Korrelation zwischen tp und $\frac{FP}{Cp}$ (Forwardtriangle Methode), wurde auf eine Überprüfung des Verhältnisses der Fläche unter der Kurve bis zur MCT zur Primärfläche verzichtet.

Diese Methode kann zur Flächenberechnung kaum empfohlen werden. Allenfalls erlaubt die oben angegebene Formel auf Grund der Regressionsgeraden eine Schätzung der MCT. Für diesen Zweck kann die Regressionsgerade in ein Koordinatensystem mit AT bzw. MCT als Ordinate bzw. Abszisse eingezeichnet, und, wie bei WARNER und WOOD bzw. HETZEL et al. beschrieben (Abb. 7 und 10), zu einem Nomogramm umgestaltet werden.

B. Mathematische Methoden

1. Berechnung der Fläche unter dem exponentiellen Abfall

A.E. LEWIS (1953)

Analog der Ordinatensummation nach HAMILTON teilt LEWIS den exponentiellen Abfall in Zeitintervalle von 1 sec ein; t_0, t_1, t_2, t_3 ...

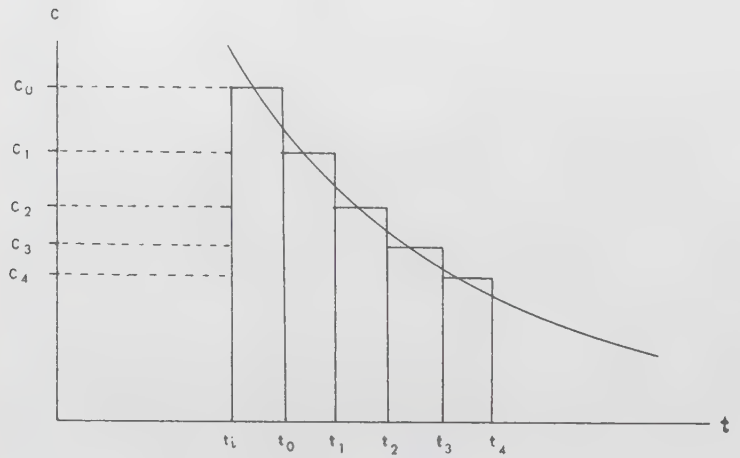


Abb. 14: Die Abbildung zeigt die Aufteilung der Fläche unter dem exponentiellen Abfall in eine Folge von Rechtecken entsprechend der Ordinatensummation nach HAMILTON. Für E wurde 0,8 gewählt.

Wie auf Seite 5 ff ausgeführt wurde, sind die zugehörigen Konzentrationswerte C_0, C_1, C_2, C_3 ... durch die Steilheit E miteinander verbunden. Man erhält E aus:

$$E = \frac{C_1}{C_0} = \frac{C_2}{C_1} = \frac{C_3}{C_2} \quad \text{usw.}$$

Praktisch geht man so vor:

Man wählt eine beliebige Konzentration C_0 mit der Zeit t_0 auf dem abfallenden Kurvenschenkel; im Abstand dt = 1 sec legt man C_1, dann C_2 usw. fest und berechnet E entsprechend der oben angegebenen Reihe. Dort wo der Quotient E annähernd konstant bleibt, beginnt der exponentielle Abfall. Der Genauigkeit halber bildet man aus mehreren weitgehend konstanten Quotienten den Mittelwert. Ist C_0 der Beginn des exponentiellen Abfalles, so kann dessen Fläche als Folge von Rechtecken betrachtet werden, da mit Hilfe von E alle Konzentrationen berechnet werden können.

Wenn das Zeitintervall = 1 gesetzt wird, gilt:

$$FE_1 = C_0 + C_0E + C_0E^2 + C_0E^3 \ldots$$ oder

$$FE_1 = C_0 \, (1 + E + E^2 + E^3 \ldots)$$

Die Klammer ist eine geometrische Reihe, die entsprechend vereinfacht werden kann (K. ROTTMANN, Formelsammlung), sodaß sich die Fläche ergibt als:

$$FE_1 = \frac{C_0}{1 - E}$$

Die Genauigkeit der Flächenberechnung läßt sich steigern, wenn man aus den einzelnen Konzentrationswerten keine Rechteckflächen bildet, sondern aus je zwei Werten ein Trapez konstruiert. Die Trapezfläche lautet dann für dt = 1 sec:

$$\frac{C_0 + C_1}{2} \quad , \quad \frac{C_1 + C_2}{2} \quad \text{usw.}$$

Drückt man die Konzentrationswerte in C_0 und E aus, so erhält man wiederum eine geometrische Reihe, die aufgelöst ergibt:

$$FE_2 = \frac{C_0 \, (1 + E)}{2 \, (1 - E)}$$

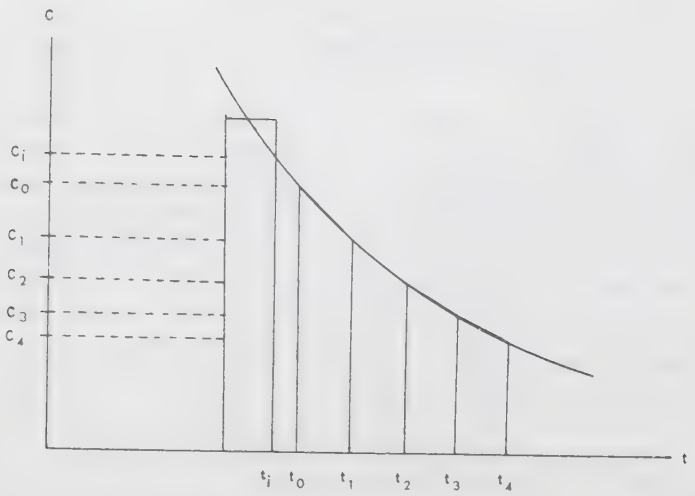


Abb. 15: Verwendet man das Flächenintegral FE_2 bzw. FE_3, so bleibt zwischen C_0, dem Beginn des exponentiellen Abfalles und C_i eine Fläche unberechnet, wenn die vorausgehende Fläche durch Ordinatensummation bestimmt wird.

Die Ergebnisse der Flächenberechnung mit den beiden angegebenen Formeln stehen im Anschluß an die Besprechung der beiden folgenden Autoren.

HOFFMAN, J.I.E. (1960)
und
COHN, J.D. und L.R.M. DEL GUERCIO (1966)

Wie die semilogarithmische Extrapolation nach HAMILTON zeigt (Beschreibung Seite 5 ff), ergibt der exponentielle Abfall eine Gerade. Demgemäß erhält man die Exponentialfunktion, wenn man in der allgemeinen Geradengleichung

die y-Werte durch deren Logarithmus ersetzt.

Aus $y = b - ax$ folgt:

$\ln y = \ln b - ax$

Ersetzt man: $y = C$; $b = C_0$; $a = k$ und $x = dt$, folgt:

$$\ln C = \ln C_0 - k\,dt \qquad \text{I}$$

und weiter in delogarithmierter Schreibweise:

$$C = C_0 e^{-kdt} \qquad \text{II}$$

Das Integral unter dieser Funktion von C_0 bis $+\infty$ lautet:

$$FE_3 = \frac{C_0}{k}$$

k erhält man aus Gleichung I:

$$k = \frac{\ln \frac{C_0}{C}}{dt}$$

Wählt man für dt wiederum 1 sec, so vereinfacht sich das Integral nach Einsetzen von k nach:

$$FE_3 = \frac{C_0}{\ln \frac{C_0}{C}} \qquad \text{III}$$

Dieses Integral benutzten die angegebenen Autoren.

$\frac{C_0}{C_1}$ ist der Kehrwert der Steilheit E, entspricht also: $\frac{1}{E}$.

E r g e b n i s s e

Eigene Ergebnisse:

Da alle drei Integrale mathematisch abgeleitet sind und keine Empirie enthalten, wurde auf eine praktische Anwendung verzichtet. Die Unterschiede wurden durch ein vorgegebenes Modell überprüft.

Die Tabelle (1) zeigt eine Gegenüberstellung der Ergebnisse nach den drei Flächenformeln für verschiedene Steilheiten E. C_0 wurde als 1 angenommen.

Tabelle 1

E	FE_1	FE_2	FE_3
0,9	10,0	9,5	9,50317
0,8	5,0	4,5	4,48187
0,7	3,33..	2,833..	2,80741
0,6	2,5	2,0	1,95892
0,5	2,0	1,5	1,44279
0,4	1,66..	1,166..	1,09146
0,3	1,42857	0,92857	0,8307
0,2	1,25	0,75	0,62135
0,1	1,11..	0,61..	0,43429

Die Werte für das Flächenintegral FE_1 liegen erheblich höher als die beiden folgenden. Dies erklärt sich folgendermaßen:

Wird die Fläche bis zum Beginn des exponentiellen Abfalles C_0 durch Ordinatensummation bestimmt, so schließen sich die Rechtecke des exponentiellen Abfalles lückenlos an die vorausgehenden an, sofern das Integral für FE_1 benutzt wird (siehe Abb. 14). Bei den beiden folgenden Formeln bleibt zwischen C_0 und dem letzten addierten Rechteck eine Fläche unberücksichtigt. Sie liegt zwischen C_0 und C_i (siehe Abb. 15). Nimmt man für C_i mit einem kleinen Fehler den Wert von C_0 an, so hat diese Fläche ungefähr den Wert $\frac{C_0}{2} = 0,5$. Wird 0,5 zu den Ergebnissen für FE_2 und FE_3 (siehe Tabelle 1) addiert, stimmen die Werte praktisch überein (siehe Tabelle 2).

Bestimmt man in der Praxis die Steilheit E für eine einzige Kurve als Mittelwert mehrerer Konzentrationsquotienten, so erreicht man damit dieselbe oder eine höhere Genauigkeit, als bei der semilogarithmischen Extrapolation nach HAMILTON, die versucht, eine optimale Gerade durch die immer leicht schwankenden Konzentrationswerte zu legen.

Tabelle 2

E	FE_1	$FE_2 + 0,5$	$FE_3 + 0,5$
0,9	10,0	10,0	10,00317
0,8	5,0	5,0	4,98187
0,7	3,33..	3,33..	3,30741
0,6	2,5	2,5	2,45892
0,5	2,0	2,0	1,94279
0,4	1,66..	1,66..	1,59146
0,3	1,42857	1,42857	1,3307
0,2	1,25	1,25	1,12135
0,1	1,11..	1,11..	0,93429

CLARK, R.G. und M.W. STOIK (1964)

Die Autoren verwenden das Integral der Exponentialfunktion, das auf Seite 31 abgeleitet wurde. Sie wählen jedoch den Punkt C_1 nicht auf der Kurve. Am Beginn des exponentiellen Abfalles setzen sie die Konzentration C_0, mit zugehörigem t_0 fest. In C_0 legen sie eine Tangente an die Kurve, die die Steilheit des Punktes C_0 repräsentiert (siehe Abb. 16).

Differenziert man die Exponentialfunktion $C(t) = C_0 e^{-vt}$, so erhält man:

$$C'(t) = -v\, C_0\, e^{-vt} \qquad \text{I}$$

Für $t = 0$ gilt: $C'(0) = -v\, C_0$ II

Das Integral und damit die Fläche FE_4 lautet, wenn $t = 0$:

$$FE_4 = \frac{C_0}{v} \qquad \text{III}$$

v gewinnt man aus Gleichung II:

$$v = -\frac{C'(0)}{C_0}$$

v in III eingesetzt, ergibt:

$$FE_4 = \frac{-(C_0^2)}{C'(0)}$$

Die Ableitung C' (0) beschreibt die Steigung im Punkt C_0, ist also identisch mit tan α der Tangente:

$$\tan \alpha = \frac{C_0 - C_1}{t_0 - t_1} = C' (0)$$

Die vollständige Flächenformel lautet:

$$FE = \frac{(C_0 -) (t_i - t_0)}{C_0 - C_1}$$

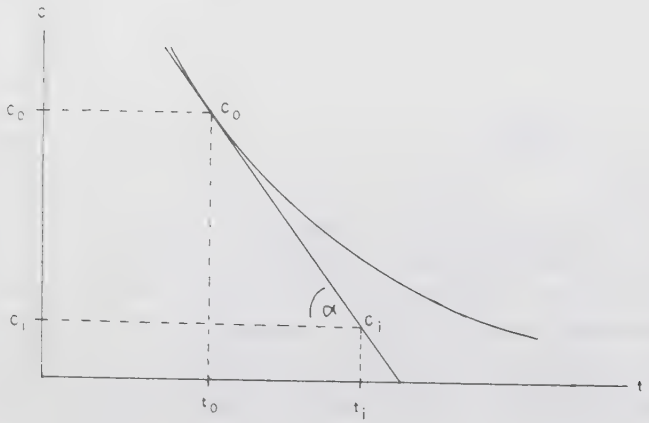


Abb. 16: An den Punkt C_0 wird eine Tangente angelegt und auf ihr C_1 willkürlich gewählt. Sie hat die Steigung:

$$\tan \alpha = \frac{C_0 - C_1}{t_1 - t_0}$$

Die Autoren konstruierten ein Nomogramm, das über die eingezeichnete Tangente und C_0 sofort den Wert der Fläche angibt. Bei 107 Kurven errechneten sie unter Verwendung dieses Nomogrammes eine mittlere Abweichung von 2,7 %, maximal 7,4 %

Diese Arbeit sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Die Steilheit eines Punktes einer bestimmten Funktion ist

zwar mathematisch definiert, in der Praxis ist es jedoch sehr unsicher, eine Tangente an einen Punkt ohne eine zweite Hilfsgröße zu legen. Zudem kann ein ähnliches Nomogramm für FE_3 konstruiert werden, d.h. wenn C_1 oder ein folgender Konzentrationswert auf der exponentiellen Kurve gewählt wird, wie die folgende, eigene Anfertigung beweist.

Vereinfachung der Berechnung des exponentiellen Abfalles durch ein Nomogramm

Im Gegensatz zu dem Nomogramm, das von CLARK und STOIK entwickelt wurde, werden in diesem Nomogramm zwei Konzentrationen der Verdünnungskurve entnommen, die beide auf der Kurve liegen: C_0 und C_2. Zur Berechnung der Fläche wurde jedoch deren Integral FE_3 zugrunde gelegt:

$$FE_3 = \frac{dt\ C_0}{\ln C_0 - \ln C}$$

Für dt wurde 2 (sec) angenommen, da Konzentrationswerte bei 1 sec Abstand für das Durchlegen einer Geraden sehr eng beieinander liegen. Das Integral wurde umgeformt, sodaß die Konzentration C_2 berechnet werden konnte.

$$\ln C_2 = \ln C_0 - \frac{2\ C_0}{F}$$

Um die Kurven gleicher Flächen zu erhalten, wurde für F ein konstanter Wert gewählt und C_0 zwischen 0 und 200 (mm Abweichung) variiert. Damit ergibt die Formel die Konzentration C_2 für jedes eingesetzte C_0 und jede eingesetzte Fläche.

Als Punkt für die Kurve gleicher Flächen wurde der Schnittpunkt P der Geraden durch C_0 und C_2 mit der Basis der Verdünnungskurve genommen. (Abb. 17)

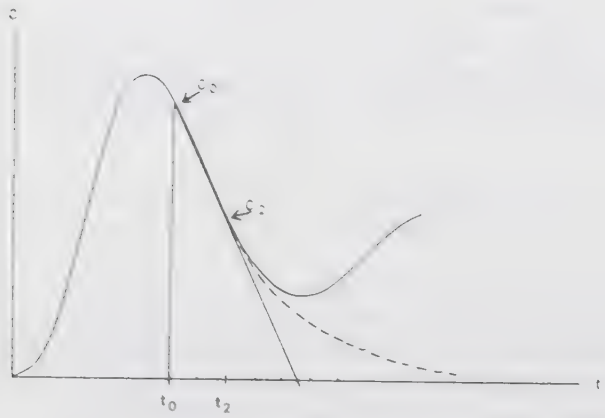


Abb. 17: Durch C_0 (t_0) und C_2 (t_2) wird eine Gerade gelegt, die die Basis in Punkt P schneidet.

Daraus leitet sich der Gebrauch des Nomogrammes ab:

Auf dem Abfall der Verdünnungskurve wird C_0 und im Abstand 2 sec C_2 festgelegt. Beide Punkte sollen wegen der Rezirkulation zweimals $\frac{C_0}{e}$ liegen. Die Werte werden durch eine Gerade verbunden, die die Basis im Punkt P schneidet. Der Punkt C_2 der Ordinate (C_0-Achse) des Nomogrammes wird mit C_0 auf dem abfallenden Schenkel der Verdünnungskurve zur Deckung gebracht. Die Basis der Verdünnungskurve muß parallel zur Basis des Nomogrammes sein ! Der Punkt P liegt dann auf einer der Flächenlinien. Der abgelesene Wert ist die Fläche unter dem exponentiellen Abfall der Verdünnungskurve von C_0 bis ∞

Für den abgelesenen Flächenwert gilt, was Seite 32 gesagt wurde. Das Nomogramm integriert von C_0 an, sodaß bei vorausgehender Ordinatensummation ein aus der Berechnung ausgesparter Flächenteil entsteht. Er muß nach dem dort

vorgegebenen Beispiel berechnet werden.

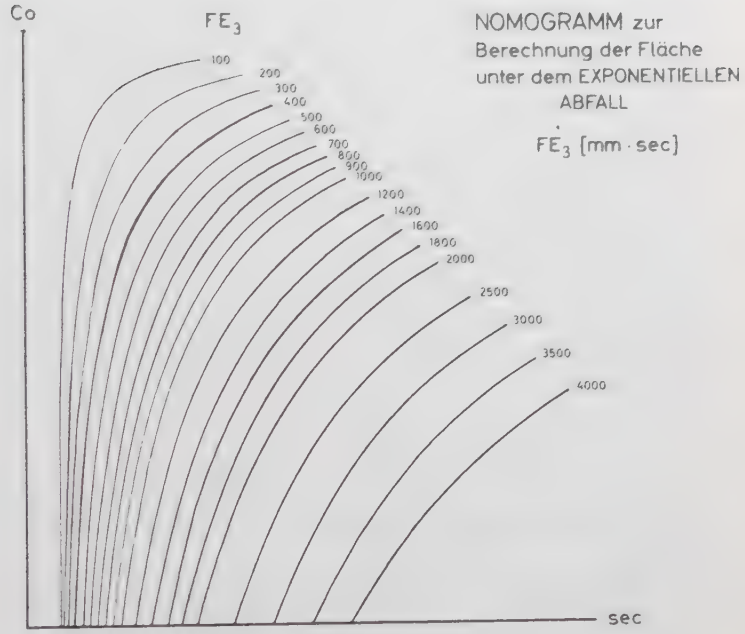


Abb. 18: Nomogramm zur graphischen Integration des exponentiellen Abfalles (Beschreibung siehe Text).

LILIENFIELD, L.S. und R.D. KOVACH (1956)

GORTEN, R.C. und H.M. HUGHES (1964)

BOYETT, I.D. et al. (1964)

In Analogie zur Extrapolation des exponentiellen Abfalles durch eine Gerade auf halblogarithmischem Papier kann dies auch im linearen Koordinatensystem durch eine geeignete vorgefertigte Kurve erfolgen. Man fertigt eine Anzahl exponentiell verlaufender Kurvenlineale mit bestimmter Steilheit E. C_0, den Beginn des exponentiellen Abfalles, wählt man in der Größe des maximalen Ausschlages des Registriergerätes. Aus C_0 und E kann jede beliebige Konzentration berechnet werden (Ableitung siehe bei LEWIS). Die berechneten Punkte werden als Kurve z.B. auf Plexiglas übertragen und ausgeschnitten. Das am besten passende Lineal wird an den abfallenden Schenkel der Verdünnungskurve angelegt und nachgezeichnet. Die Bestimmung der Fläche kann planimetrisch oder nach der Rechteckformel vorgenommen werden. Die Genauigkeit der Extrapolation durch diese Kurvenlineale ist hauptsächlich von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Lineale mit E zwischen 0 und 1 abhängig.

BOYETT et al. bestimmten rechnerisch die Fläche ihrer konstruierten Kurven, indem sie C_0 zwischen dem größten und kleinsten möglichen Wert auf einer Kurve variierten und den Betrag anmerkten. So konnten sie bei Anlegen des Lineales sofort den gewünschten Flächenwert ablesen.

Eigene Erfahrungen mit der graphischen Extrapolation wurden 1968 veröffentlicht (CHEIKHZADEH.A., K.W. [illegible]ER, N. MENAUER und P. ROST). Es wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,987 zwischen der Primärfläche und der linear extrapolierten und planimetrierten Fläche errechnet.

2. Berechnung der Fläche nach einer Funktion für den gesamten Kurvenverlauf

a) Die logarithmische Normalverteilung

Die beiden folgenden Veröffentlichungen stützen sich auf eine Arbeit SHEPPARD. Er zeichnete Verdünnungskurven in ein Koordinatensystem um, dessen Abszisse logarithmisch eingeteilt war (im Gegensatz zur logarithmisch eingeteilten Ordinate bei der Extrapolation). Die vorher unsymmetrischen Kurven wurden so in eine symmetrische Form überführt, die der GAUSS'schen Normalverteilungskurve gleicht (Abb. 19). Dementsprechend erhielt SHEPPARD die Funktion der übertragenen Kurven, indem er in der GAUSS'schen Fehlerfunktion ln t für t einsetzte. Diese Funktion ist in der Statistik als logarithmische Normalverteilung bekannt (siehe auch Dokumenta Geigy, 7. Auflage, Seite 166).

Aus der GAUSS'schen Fehlerfunktion

$$C = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \; e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}}$$

folgt die logarithmische Normalverteilungsfunktion

$$C = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \; e^{-\frac{\ln^2 t}{2\sigma^2}}$$

mit dem Integral von 0 bis ∞

$$F = Cp\,\sigma\,\sqrt{2\pi}\;\; tp\; e^{\frac{\sigma^2}{2}}$$

(aus mathematischen Tabellen).

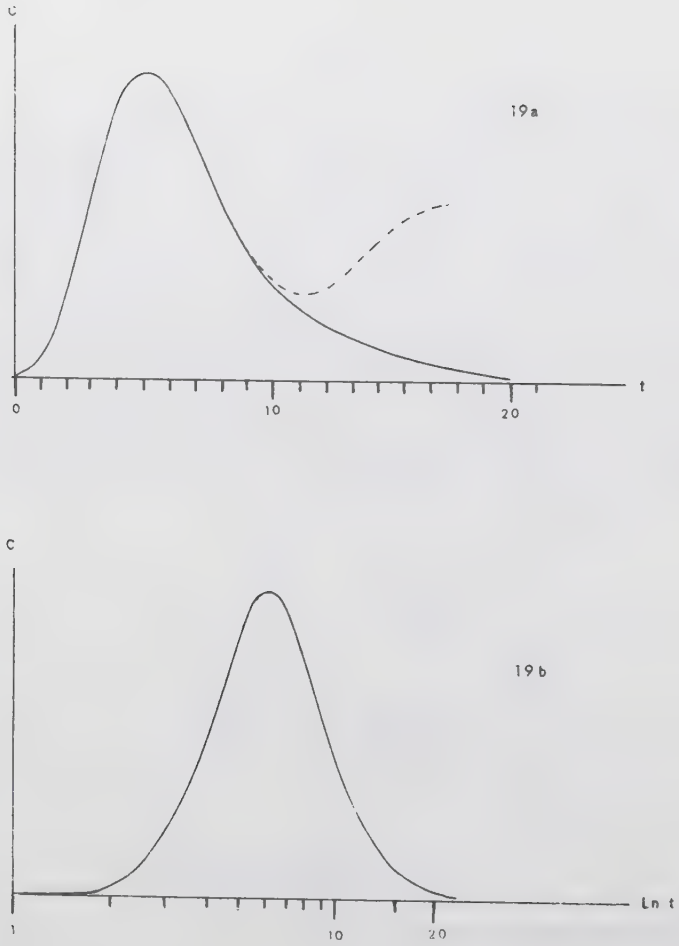


Abb. 19: Zeichnet man eine Verdünnungskurve (19 a) in ein Koordinatensystem mit logarithmisch eingeteilter Zeitachse, so wird die vorher unsymmetrische Kurve symmetrisch, sie gleicht der GAUSS'schen Glockenkurve (19 b).

STOW, R.W. und P.S. HETZEL (1954)

STOW und HETZEL setzen für $\frac{1}{2\sigma^2}$ k ein und T für t und schreiben die Funktion

$$C = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \quad e^{-k \ln T} \qquad \text{I}$$

und das Integral

$$FS = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \quad tp \sqrt{\frac{\pi}{k}} \quad e^{\frac{1}{4k}} \qquad \text{II}$$

Ableitung der Parameter, die der experimentellen Kurve entnommen und in das Integral eingesetzt werden.

a) Kurvenmaximum Cp

Setzt man $\ln^2 T = 0$, erhält man das Kurvenmaximum als

$$\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}$$

Dieser Ausdruck kann also durch Cp ersetzt werden. Da jedoch ln T nur dann 0 ist, wenn T = 1 ist, die Anstiegszeit tp jedoch keineswegs immer 1 sec ist, ist T definiert als $T = \frac{t}{tp}$. So gilt für t = tp:

$$T_p = \frac{tp}{tp} = 1$$

T ist dimensionslos. Da im Integral tp als Faktor erscheint, wird diese sog. Normierung wieder rückgängig gemacht.

b) Ableitung von tp

Weil der Beginn des Kurvenanstieges, von dem aus tp gemessen wird, nicht immer genau lokalisiert werden kann, erscheint es sinnvoll, tp in Zeitdifferenzen auszudrücken, die deutlich ablesbar sind.

Dies geschieht folgendermaßen: man wählt zwei Bestimmungsgleichungen für $C = \frac{Cp}{2}$, indem einmal die Zeit $T_1 = \frac{t_1}{tp}$ auf dem ansteigenden, zum anderen $T_2 = \frac{t_2}{tp}$ auf dem abfallenden Kurvenschenkel in Gleichung I eingesetzt wird. Es kann weiter geschrieben werden für:

$t_1 = tp - a$ also: $T_1 = \frac{tp - a}{tp}$ III

$t_2 = tp + b$ also: $T_2 = \frac{tp + b}{tp}$ IV

(Siehe Abb. 20)

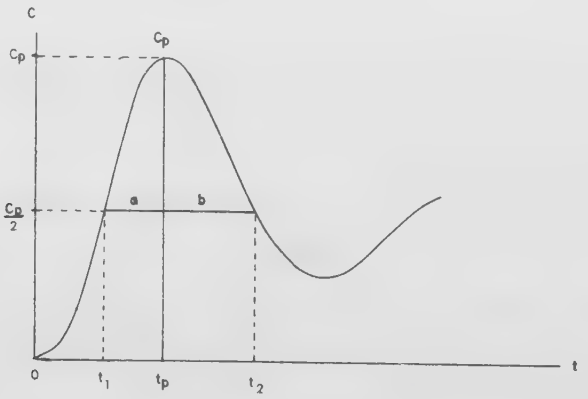


Abb. 20: Durch das Lot von Cp auf tp und die Parallele zur Basis durch $\frac{Cp}{2}$ erhält man die Strecken a und b. Nur die Parameter a, b und Cp sind nötig, um die Fläche der Kurve zu berechnen.

Nun erscheint in Gleichung I der Ausdruck $\ln^2 T$.

Es gilt: $\ln^2 T = (-\ln \frac{1}{T})^2 = \ln^2 \frac{1}{T}$

Da T_1 und T_2 in Gleichung I eingesetzt, denselben C-Wert ergeben, folgt:

$$\ln^2 T_1 = \ln^2 \frac{1}{T_1} = \ln^2 T_2 = \ln^2 \frac{1}{T_2}$$

Zieht man formal die Wurzel, so gilt:

$$\ln T_1 = \pm \ln \frac{1}{T_1} = \pm \ln T_2 = \pm \ln \frac{1}{T_2}$$

Da aber $T_1 < 1$ und $T_2 > 1$, gilt nun exakt:

$$\ln T_1 = - \ln \frac{1}{T_1} = - \ln T_2 = \ln \frac{1}{T_2}$$

Delogarithmiert man und setzt Gleichung III und IV für T_1 und T_2 ein, so erhält man:

$$\frac{tp - a}{tp} = \frac{tp}{tp + b}$$

Die Gleichung aufgelöst, liefert tp ausgedrückt in a und b:

$$tp = \frac{ab}{b - a}$$

c) Ableitung von k

Gleichung I wird logarithmiert und nach k aufgelöst:

$$\ln C = \ln Cp - k \ln^2 T \qquad (\ln e = 1)$$

$$k = \frac{\ln \frac{Cp}{C}}{\ln^2 T}$$

Ersetzt man die unbestimmten Werte C und T durch $\frac{Cp}{2}$ und T_1 oder T_2 (Gleichung II oder III) und tp durch $\frac{ab}{b - a}$, so folgt:

$$k = \frac{\ln 2}{\ln^2 \frac{b}{a}}$$

Das Integral, mit dem die Fläche unter der Verdünnungskurve berechnet wird, lautet jetzt:

$$FS = Cp \frac{ab}{b - a} e^{\frac{1}{4k}} \sqrt{\frac{\pi}{k}} \qquad V$$

Zur Bestimmung der Parameter des Integrals aus der Verdünnungskurve siehe Abb. 20.

Dieses Integral zu berechnen, verlangt eine Vielzahl von Einzelschritten, die ebensoviele Fehlerquellen bieten. Indessen kann die Berechnung so sehr vereinfacht werden, daß sie der Forward-triangle Formel z.B. an Schnelligkeit gleichkommt.

Vereinfachungen der Berechnung des Integrals

1. Tabellieren der Funktion $f(\frac{b}{a})$:

Die Kurvenkonstante k ist charakterisiert durch das Verhältnis $\frac{b}{a}$; mathematisch geschrieben:

$$k = f\left(\frac{b}{a}\right)$$

Erweitert man den Bruch $\frac{ab}{b-a}$ mit $\frac{b}{a}$, so erhält man:

$$a\,\frac{\frac{b}{a}}{\frac{b}{a}-1} = a\,f\left(\frac{b}{a}\right)$$

Daraus folgt, daß das Integral vereinfacht geschrieben werden kann:

$$FS = Cp\ a\ f\left(\frac{b}{a}\right)$$

wobei $f\left(\frac{b}{a}\right)$ steht für:

$$f\left(\frac{b}{a}\right) = \frac{\frac{b}{a}}{\frac{b}{a}-1}\, e^{\frac{1}{4k}}\sqrt{\frac{\pi}{k}}$$

Der oben stehende Teil des Integrals wurde für diese Arbeit in der Rechenanlage des Mathematischen Institutes der Universität Würzburg berechnet, wobei für $\frac{b}{a}$ Werte zwischen 1,001 und 4,000 eingesetzt wurden. Die Differenz betrug 0,001. Dies entspricht 3000 berechneten Funktionswerten. Die Ergebnisse wurden in Form einer Tabelle ausgedruckt. Tabelle 3 gibt einen Auszug daraus wieder.

Tabelle 3

zur Funktion nach STOW. R.W. und P.S. HETZEL

$\frac{b}{a}$	$f\left(\frac{b}{a}\right)$	$\frac{b}{a}$	$f\left(\frac{b}{a}\right)$
1,01	2,140	2,50	4,401
1,05	2,183	2,55	4,497
1,10	2,239	2,60	4,595
1,15	2,297	2,65	4,694
1,20	2,357	2,70	4,794
1,25	2,418	2,75	4,895
1,30	2,481	2,80	4,998
1,35	2,546	2,85	5,102
1,40	2,612	2,90	5,207
1,45	2,679	2,95	5,314
1,50	2,748	3,00	5,422
1,55	2,818	3,05	5,532
1,60	2,890	3,10	5,642
1,65	2,962	3,15	5,754
1,70	3,037	3,20	5,867
1,75	3,112	3,25	5,982
1,80	3,189	3,30	6,098
1,85	3,267	3,35	6,216
1,90	3,347	3,40	6,335
1,95	3,428	3,45	6,455
2,00	3,510	3,50	6,576
2,05	3,593	3,55	6,699
2,10	3,678	3,60	6,824
2,15	3,764	3,65	6,950
2,20	3,851	3,70	7,077
2,25	3,939	3,75	7,206
2,30	4,029	3,80	7,336
2,35	4,120	3,85	7,467
2,40	4,213	3,90	7,600
2,45	4,306	3,95	7,734
		4,00	7,870

Somit reduziert sich die Berechnung des Integrals auf folgende Schritte:

a) Ausmessen der Strecke a und b bei $\frac{Cp}{2}$ und Berechnung von $\frac{b}{a}$.

b) Für $\frac{b}{a}$ wird der Funktionswert f $(\frac{b}{a})$ der Tabelle entnommen.

c) Multiplikation von:

$$Cp \; a \; f \; (\frac{b}{a})$$

Da der Quotient $\frac{b}{a}$ in der Regel zwei Kommastellen besitzt, wird die Genauigkeit der Tabelle nur selten voll beansprucht.

2. Aufzeichnung der Tabellenwerte als Kurve

Übersichtlicher und schneller können die Funktionswerte f $(\frac{b}{a})$ in Abhängigkeit von $\frac{b}{a}$ aus einer Kurve gelesen werden, die nach den Tabellenwerten gezeichnet wurde (siehe Abb. 21). Die Genauigkeit der Kurve ist natürlich abhängig von der Größe des gewählten Maßstabes.

3. Vereinfachung der Berechnung mit Hilfe eines Nomogrammes

Das Nomogramm bringt gegenüber den beiden oben genannten Vereinfachungen folgende Vorteile:

a) Es enthält den Funktionswert bereits mit der Strecke a multipliziert, sodaß sofort a f $(\frac{b}{a})$ abgelesen werden kann.

b) Die Strecken a und b müssen in der Originalkurve nur markiert werden, das Ausmessen in sec entfällt.

c) Ebenso muß der Bruch $\frac{b}{a}$ nicht mehr berechnet werden.

Zunächst mußte eine Form gefunden werden, die es erlaubt, die vorher markierten Zeitdifferenzen a und b direkt aus der Kurve abzugreifen. Den beiden Strecken mußte ferner ein Punkt zugeordnet sein, der ihre absolute Größe und ihr Verhältnis $\frac{b}{a}$ zueinander definiert. Dieser Punkt

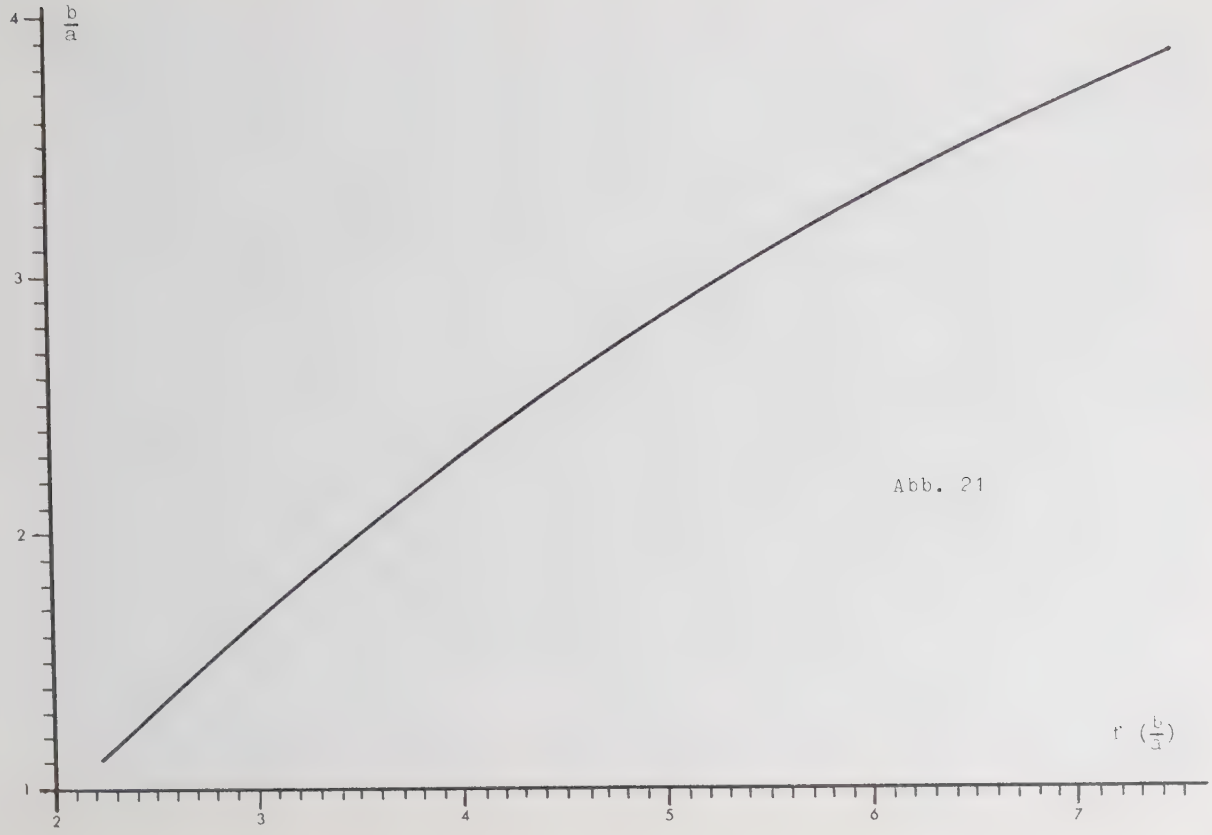


Abb. 21

konnte dann mit dem Wert des Produktes a f $(\frac{b}{a})$ charakterisiert werden. Die Strecken a und b lassen sich auf einer Geraden einzeichnen. Hält man a konstant und trägt verschieden große Strecken für b anschließend ab, so ändert sich der Quotient $\frac{b}{a}$ und man erhält die Werte:

$$\frac{b}{a} \quad \frac{b_1}{a} \quad \frac{b_2}{a} \quad \frac{b_3}{a} \quad \text{usw.}$$

Am Ende der b-Strecken steht der Wert des Quotienten (siehe Abb. 22).

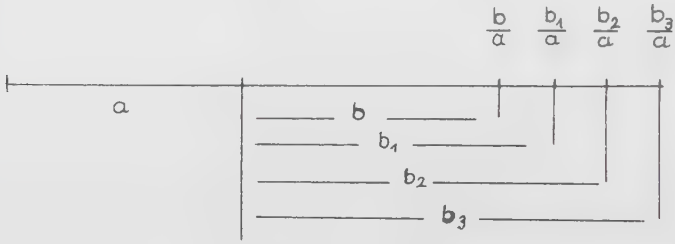


Abb. 22: Auf einer Geraden ist die Strecke a und anschließend verschiedene Strecken b, b_1, b_2... abgetragen, Mit Hilfe dieser Zeichnung kann man das Verhältnis zweier vorgegebener, nebeneinander liegender Strecken ablesen, wenn a konstant bleibt.

In das Integral geht weiter der absolute Betrag von a ein, der bei den verschiedenen Verdünnungskurven ja keineswegs derselbe ist. Man betrachtet z.B. a + b als Grundlinie eines Dreieckes mit der Höhe H, die senkrecht über dem Berührungspunkt von a und b, nämlich tp, liegen soll. Parallele innerhalb dieses Dreieckes zur Basis werden durch die Höhe H im selben Verhältnis geteilt, wie die Grundlinie (gültig nach dem Strahlensatz der Geometrie). Dabei ändert sich jedoch der Betrag von a. Wählt man als Basis eines solchen Dreieckes bei gleicher Höhe H die Strecken a + b, a + b_1, a + b_2... und vereinigt man alle Möglichkeiten in einer Zeichnung, so erhält man Abb. 23.

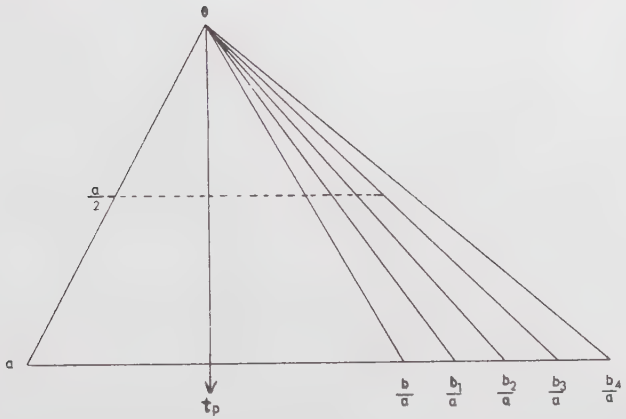


Abb. 23: Aus dem Nomogramm, das aus der Kombination verschiedener Dreiecke mit der Basis a + b, a + b_1, a + b_2 usw. und der gemeinsamen Höhe H entstanden ist, kann das Verhältnis $\frac{b}{a}$ und gleichzeitig der absolute Betrag von a abgegriffen werden. Beispiel: Die gestrichelt eingezeichnete Parallele zur Grundlinie hat die Werte:

$$\frac{a}{2} \; ; \; \frac{b_3}{0,5\,a}$$

Die Strecke variiert von a bis 0, abzulesen auf dem rechten Schenkel; $\frac{b}{a}$ variiert von $\frac{b}{a}$ bis $\frac{b_n}{a}$, abzulesen auf der Basis. Anstelle des Quotienten kann auch der Zahlenwert der Funktion f $(\frac{b}{a})$ aufgetragen werden. Durch die Verbindung der Endpunkte der Strecken b, b_1, b_2... mit der Spitze des Dreieckes kann f $(\frac{b}{a})$ auch dann abgelesen werden, wenn a kleiner ist als es der Grundlinie entspricht.

Bisher mußte a und f $(\frac{b}{a})$ noch getrennt bestimmt und außerhalb des Nomogrammes miteinander multipliziert werden. Jede Verbindungsgerade eines b-Endpunktes mit der Dreiecksspitze kann in eine Anzahl von Punkten aufgelöst werden.

Jeder dieser Punkte ist charakterisiert durch den Quotienten $\frac{b}{a}$ (der innerhalb einer Verbindungsgeraden gleichbleibt) und durch die zugehörige variierende Strecke a, die parallel zur Basis innerhalb des linken Teildreieckes in Höhe des entsprechenden Punktes liegt. Da es unmöglich ist, jeden einzelnen möglichen Punkt mit dem Zahlenwert des Produktes a f $(\frac{b}{a})$ zu beschriften, wurden die Punkte gleichen Betrages durch eine Kurve verbunden. Der Betrag wurde am linken Schenkel des Dreieckes aufgetragen.

Die Punkte können aus folgender Formel berechnet werden:

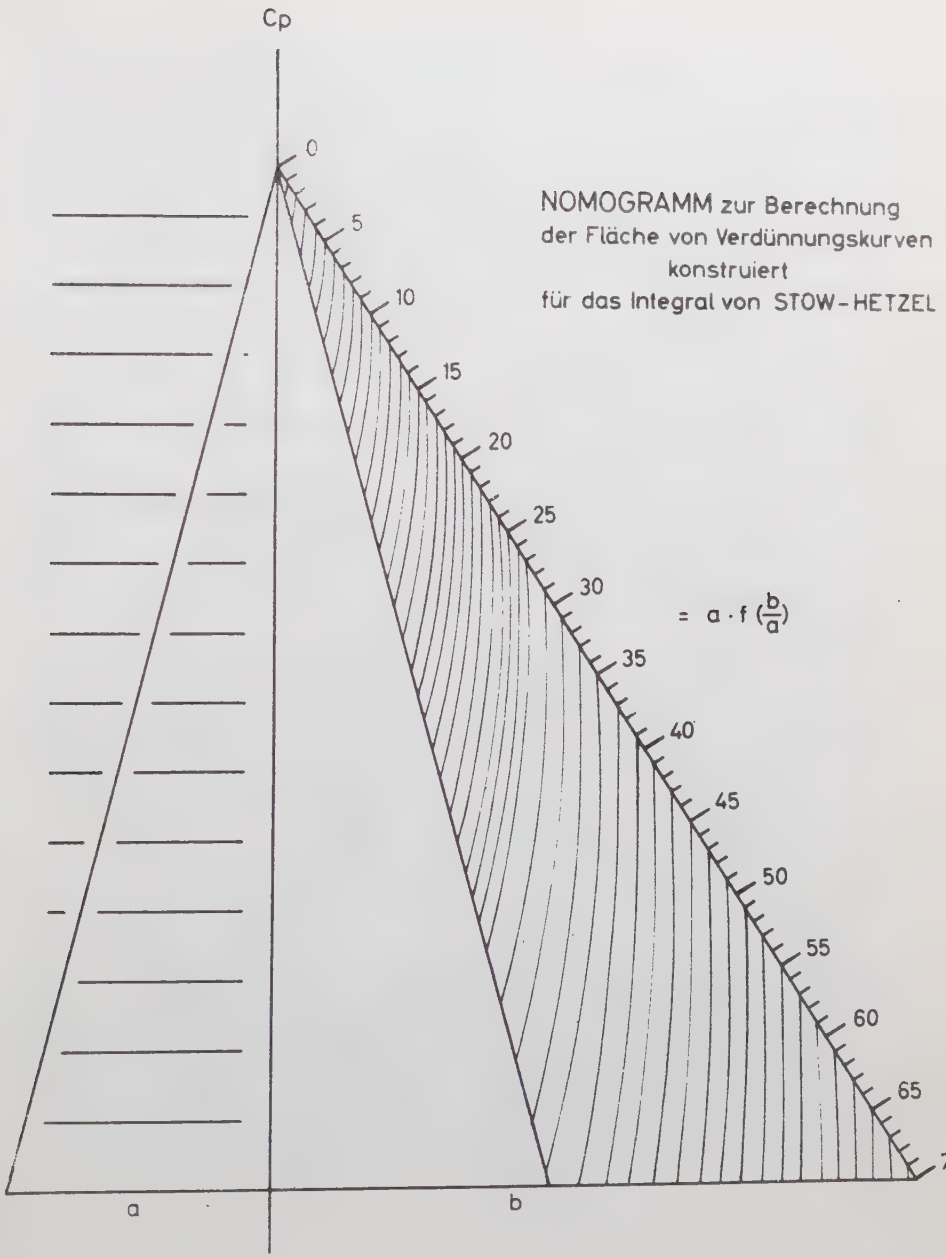
$$P = a\ f\ (\frac{b}{a})$$

Wenn der Zahlenwert P beliebig angenommen wird, z.B. 20, und a variiert wird, erhält man für f $(\frac{b}{a})$ verschiedene Größen. Das zugehörige Verhältnis $\frac{b}{a}$ kann der Tabelle entnommen werden. Aus $\frac{b}{a}$ und a kann b berechnet werden. a wird parallel zur Grundlinie innerhalb des ersten Teildreieckes aufgesucht, und daran anschließend b abgetragen. Der Endpunkt der Strecke b ist der gesuchte Punkt P.

In dem Nomogramm dieser Arbeit wurde für a ein Maximalwert von 13 sec, für b von 38 sec und ein Minimalwert von 16 sec angenommen.

Es ist nicht nötig, sämtliche mögliche Punkte P zu berechnen. Man berechne für P = 20 die absoluten Strecken a und b für $\frac{b}{a}$ von $\frac{16}{13}$ bis $\frac{38}{13}$ und erhält damit eine Kurve, für alle Punkte mit dem Betrag P = a f $(\frac{b}{a})$ = 20. Die Kurve für P = 10 z.B. ist eine streng proportional verkleinerte Kurve, sodaß man die für die erste Kurve für P = 20 gefundenen Streckenpaare a und b nur mit $\frac{10}{20}$ zu multiplizieren braucht.

Die Genauigkeit des Nomogrammes ist abhängig von der exakten Konstruktion und dem Abstand der Kurven gleichen Betrages, sowie von der Größe der Verdünnungskurve.



NOMOGRAMM zur Berechnung
der Fläche von Verdünnungskurven
konstruiert
für das Integral von STOW-HETZEL

Gebrauch des Nomogrammes

Die auf der Verdünnungskurve bei $\frac{Cp}{2}$ markierte Strecke a wird parallel zur Basis des Nomogrammes in Richtung Dreiecksspitze verschoben, bis a in das linke Dreieck eingepasst ist. Die Strecke b schließt dann rechts mit einer der eingezeichneten Kurven ab. Der Funktionswert der Kurve wird mit Cp multipliziert. Dies ist die Fläche der Verdünnungskurve.

E r g e b n i s s e

STOW und HETZEL berechneten die Flächen im Mittel um 3,5 $\pm$ 0,7 % zu klein.

Die Ergebnisse von SPIECKERMANN und BRETSCHNEIDER können hier nur bedingt mit einbezogen werden, da sie bei der Berechnung tp nicht entsprechend der Originalableitung durch $\frac{ab}{b - a}$ ersetzten. Bei den Tierversuchen berechneten sie im Mittel die Flächen um 5,0 $\pm$ 19,0 % zu groß. Für r gaben sie 0,933 an. Bei den Modellversuchen fanden sie eine starke Abhängigkeit der berechneten Fläche vom Mischvolumen, weniger ausgeprägt von der Stromstärke. Sie führten dies darauf zurück, daß die Symmetrieabhängigkeit der Verdünnungskurve von beiden Größen in der Flächenformel nicht berücksichtigt würde. Dies ist jedoch auf die Verwendung von tp zurückzuführen.

Eigene Ergebnisse:

Die Übereinstimmung der Flächen nach dem Integral von STOW und HETZEL mit der Primärfläche beweist nicht, daß beide Kurven auch denselben Verlauf nehmen. Gleiche Flächen können vielmehr durch zufällig günstige Maße von a und b zustande kommen. Um dies zu entscheiden, könnte man zwar Zeit-Konzentrations-Paare nach der logarithmischen Normalverteilungsfunktion berechnen und mit der Ver-

dünnungskurve vergleichen, dieser Weg ist jedoch zeitraubend. Das gleiche Ziel erreicht man auch so: nehmen beide Kurven denselben Verlauf, so muß es in Bezug auf die Fläche gleichgültig sein, bei welcher Konzentration die Parameter a und b entnommen werden. Deshalb wurden die Flächen für jede Kurve berechnet, indem a und b bei

$$\frac{3}{4}\,Cp,\ \frac{1}{2}\,Cp,\ \frac{1}{3}\,Cp,\ \frac{1}{4}\,Cp$$

bestimmt wurden.

Für 96 Kurven ergaben sich folgende Werte:

C	$Q = \frac{FS}{FP}$	σ
$\frac{3}{4}$ Cp	0,932452	0,036959
$\frac{1}{2}$ Cp	0,952026	0,020832
$\frac{1}{3}$ Cp	0,986835	0,022135
$\frac{1}{4}$ Cp	1,013373	0,02300

Q wurde für $\frac{Cp}{2}$ nach hämodynamischen Gruppen aufgeteilt:

	Q = FS/FP	σ	n
Hypertonie	0,9508	0,019646	47
Cor pulmonale	0,96046	0,016881	20
Herzinsuffizienz	0,96744	0,020445	9
Sportler			
in Ruhe	0,94607	0,021424	10
u. Belastg.	0,93659	0,017146	10

Die Verteilung der Quotienten entsprechend der Höhe der Parameterentnahme ist in Abb. 25 angegeben.

Für die Praxis kommen die Flächenergebnisse bei $\frac{Cp}{2}$ deshalb in Betracht, weil darunter mit dem Einsetzen der Rezirkulation gerechnet werden muß. Dies schlug sich auch in der höheren Streuung von Q bei $\frac{1}{3}$ und $\frac{1}{4}$ Cp nieder, da hier die extrapolierten Werte zum Teil auf die Originalkurve rückübertragen werden mußten.

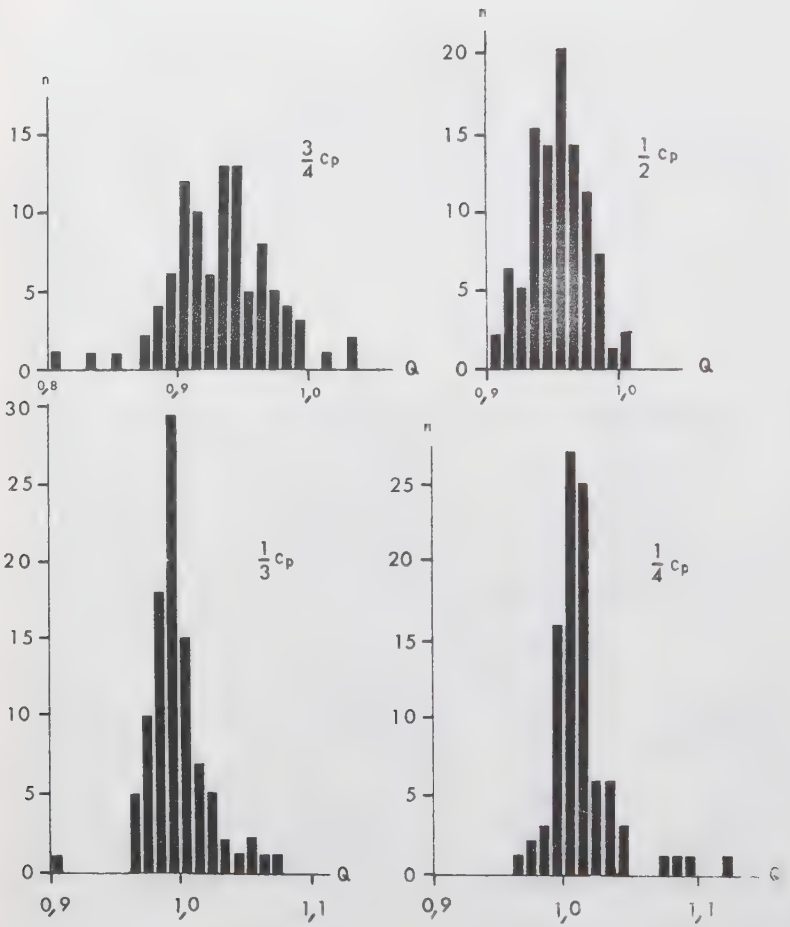


Abb. 25: In den Intervallen von 0,01 Q wurde die Häufigk der Quotienten $Q = \frac{FS}{FF}$ aufgetragen. Die Streuung (verursacht durch den gerichteten Fehler) wird so geringer, je tiefer die Parameter a und b de Verdünnungskurve entnommen werden.

Die Regressionsgerade für $\frac{Cp}{2}$ lautet:

$$\frac{FS}{Cp} = 0{,}972789\ \frac{FP}{Cp} - 0{,}181362$$

Sie schneidet die Identitätsgerade bei $\frac{FP}{Cp} = -6{,}69$ d.h. daß im gesamten möglichen Flächenbereich mit zunehmender tatsächlicher Kurvenfläche die Fläche zunehmend größer berechnet wird. Daraus folgt:

tatsächliche Fläche $\frac{FP}{Cp}$	Q	$\frac{FS}{Cp}$
5,0	0,936	4,68
10,0	0,955	9,55
30,0	0,966	29,00

Als Korrelationskoeffizient wurde berechnet:

$$r = 0{,}998628$$

P. LEWI (1963)

Der Autor verwendet ebenfalls die logarithmische Normalverteilungsfunktion, sodaß die Ableitung der Parameter für das Integral im Prinzip die gleiche wie bei STOW und HETZEL ist. Er beläßt jedoch den Originalparameter σ, sodaß die Funktion lautet:

$$C = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\ e^{-\frac{\ln^2 T}{2\sigma^2}} \qquad \text{VI}$$

mit dem Integral:

$$FL = Cp\ \sigma\sqrt{2\pi}\ (tm - to)\ e^{\frac{\sigma^2}{2}} \qquad \text{VII}$$

Der Unterschied zu STOW und HETZEL besteht darin, daß LEWI zu den Parametern a und b bei $\frac{Cp}{2}$ noch c und d einführt, die beliebig über a und b liegen können (um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, wird nur der Unterschied gegenüber STOW und HETZEL hervorgehoben).

Die beiden zusätzlichen Parameter einzuführen, gelingt durch einen mathematischen Kniff: statt tp steht tm - to; to ist der Anstiegspunkt der Kurve. Der O-Punkt des Koordinatensystems liegt beliebig vor to. (Siehe Abb. 26)

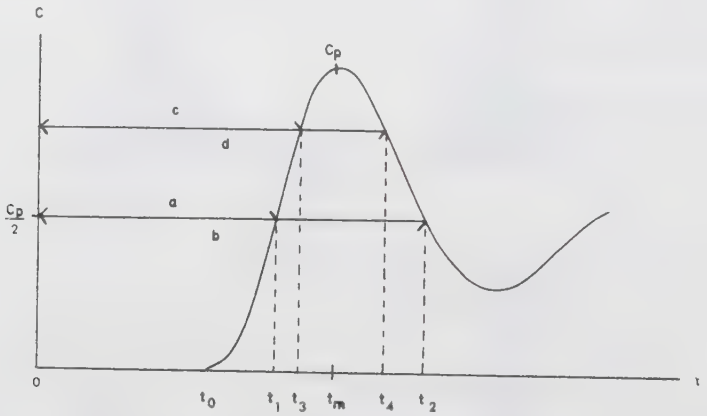


Abb. 26: Vom O-Punkt des Koordinatensystems an wird in Höhe von $\frac{Cp}{2}$ die Strecke a zum Kurvenanstieg, b bis zum Kurvenabfall, desgleichen c bzw. d bis zum Anstieg bzw. Abfall der Kurve bei einer Konzentration zwischen $\frac{Cp}{2}$ und Cp abgetragen. Damit entfällt eine genaue Lokalisation von Cp und tm.

1. Ableitung von (tm - to)

Da Tm = 1, folgt:

$$T = \frac{t - to}{tm - to}$$

t wird wieder in den Strecken a, b, c und d ausgedrückt:

$$T_1 = \frac{a - to}{tm - to} \quad T_2 = \frac{b - to}{tm - to} \quad T_3 = \frac{c - to}{tm - to} \quad T_4 = \frac{d - to}{tm - to}$$

T_1 und T_2 über Kreuz miteinander multipliziert, ergibt:

$$(tm - to)^2 = (a - to)\,(b - to) \qquad \text{VIII}$$

ebenso für T_3 und T_4:

$$(tm - to)^2 = (c - to)\,(d - to) \qquad IX$$

Gleichgesetzt ergeben Gleichung VIII und IX:

$$to = \frac{(ab - cd)}{(a + b - c - d)} \qquad X$$

X in VIII ergibt:

$$(tm - to) = \frac{\sqrt{(a-c)(a-d)(b-c)(b-a)}}{a - c + b - d} \qquad XI$$

2. Ableitung von σ :

Die Ausgangsfunktion wird logarithmiert und nach σ aufgelöst. Daraus folgt:

$$\sigma = \frac{\ln T}{\sqrt{2 \ln \frac{Cp}{C}}}$$

(Da σ als Quadrat im Integral steht, darf hier $\pm\sqrt{\ }$ vernachlässigt werden).

Wird T durch T_1 und to bzw. (tm - to) durch Gleichung X bzw. XI ersetzt, ferner C durch $\frac{Cp}{2}$, so steht für σ :

$$\sigma = \frac{\ln \sqrt{\frac{(b-c)(b-d)}{(a-c)(a-d)}}}{\sqrt{2 \ln 2}} \qquad XII$$

Die neu eingeführten Parameter c und d komplizieren das Integral im Vergleich zu der von STOW und HETZEL angegebenen Form ganz erheblich. Aus diesem Grunde versuchte LEWI das Integral zu vereinfachen. Er legte den O-Punkt der Kurve auf tm und trug nun die Strecken a, b, c und d von der Senkrechten auf den O-Punkt nach links und rechts. Dadurch wird a und c negativ. c und d verschob er außerdem soweit in Richtung Cp, bis beide praktisch gleich groß waren. Nun gilt:

$$a = -a \quad \text{und} \quad d = -c$$

Man erhält also:

$$\sigma = \frac{\ln \sqrt{\frac{b^2 - c^2}{a^2 - c^2}}}{\sqrt{2 \ln 2}}$$

und

$$(tm - to) = \frac{\sqrt{(a^2 - c^2)(b^2 - c^2)}}{b - a}$$

Anmerkung: Die Vereinfachung wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da es streng genommen unzulässig ist, d = - c zu setzen.

LEWI vereinfachte weiter: er legte c und d in das Kurvenmaximum, sodaß c und d Null wurden (damit erhält man dieselben Kurvenparameter, wie sie STOW und HETZEL ableiteten).

Vereinfachungen der Berechnung des Integrals

1. Tabellieren einer Teilfunktion

Das Integral LEWI's soweit zu vereinfachen, daß dieselben Hilfsmittel wie bei STOW und HETZEL benutzt werden können, ist schwieriger und weniger erfolgreich.

Der Teil der Strecke d, der innerhalb der Verdünnungskurve liegt - also (d - c) - wird als x bezeichnet. Von den Endpunkten von x wird auf (b - a) das Lot gefällt, sodaß (b - a) in 3 Strecken zerlegt wird (siehe Abb. 27).

Somit gilt:

$$(a - c) = - z$$
$$(a - d) = - (x + z)$$
$$(b - c) = + (x + y)$$
$$(b - d) = + y$$

Damit erhält man in σ den Bruch:

$$\frac{y\,(x + y)}{z\,(x + z)}$$

der $\frac{b}{a}$ bei STOW und HETZEL entspricht.

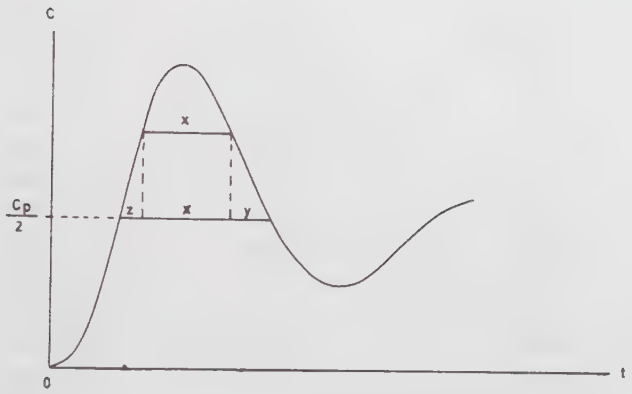


Abb. 27: (d - c) wird als x angenommen. Lote von x teilen die Strecke (b - a) in 3 Teile: x, y und z.

Der Einfachheit halber wird dieser Bruch im Folgenden mit A bezeichnet.

Es gilt also: $\sigma = f(A)$

Für (tm - to) folgt daraus, mit $\sqrt{z\,(x + z)}$ erweitert:

$$(tm - to) = \frac{z\,(x + z)}{y - z}\sqrt{f(A)}$$

Damit lautet das vereinfachte Integral:

$$FL = Cp\,\frac{z\,(x + z)}{y - z}\,f(A)$$

f (A) wurde wiederum in Abhängigkeit von A = 1,002 bis 4,000 in den Differenzen von 0,002 berechnet und tabelliert. (Dennoch beträgt die Anzahl der Rechenschritte zwischen FL und FS 11 : 3 !)
Tabelle 4 zeigt einen Auszug aus der Originaltabelle.

2. Die Tabellenwerte wurden wiederum als Kurve aufgezeichnet (siehe Abb. 28).

Tabelle 4

zur Funktion nach P. LEWI

$\frac{y(x+y)}{z(x+z)}$	$f\left(\frac{y(x+y)}{z(x+z)}\right)$	$\frac{y(x+y)}{z(x+z)}$	$f\left(\frac{y(x+y)}{z(x+z)}\right)$
1,01	0,0106	2,55	1,7220
1,05	0,053166	2,60	1,7805
1,10	0,1065	2,65	1,8395
1,15	0,1598	2,70	1,8986
1,20	0,2132	2,75	1,9584
1,25	0,2667	2,80	2,0176
1,30	0,3203	2,85	2,0774
1,35	0,3741	2,90	2,1374
1,40	0,4280	2,95	2,1976
1,45	0,4822	3,00	2,2580
1,50	0,5364	3,05	2,3167
1,55	0,5908	3,10	2,3790
1,60	0,6455	3,15	2,4405
1,65	0,7003	3,20	2,5010
1,70	0,7553	3,25	2,5630
1,75	0,8105	3,30	2,6250
1,80	0,8659	3,35	2,6870
1,85	0,9215	3,40	2,7488
1,90	0,9773	3,45	2,8110
1,95	1,0333	3,50	2,8732
2,00	1,0895	3,55	2,9360
2,05	1,1459	3,60	2,9991
2,10	1,2025	3,65	3,0613
2,15	1,2594	3,70	3,1255
2,20	1,3164	3,75	3,1890
2,25	1,3740	3,80	3,2530
2,30	1,4310	3,85	3,3158
2,35	1,4888	3,90	3,3804
2,40	1,5470	3,95	3,4450
2,45	1,6050	4,00	3,5092
2,50	1,6630		

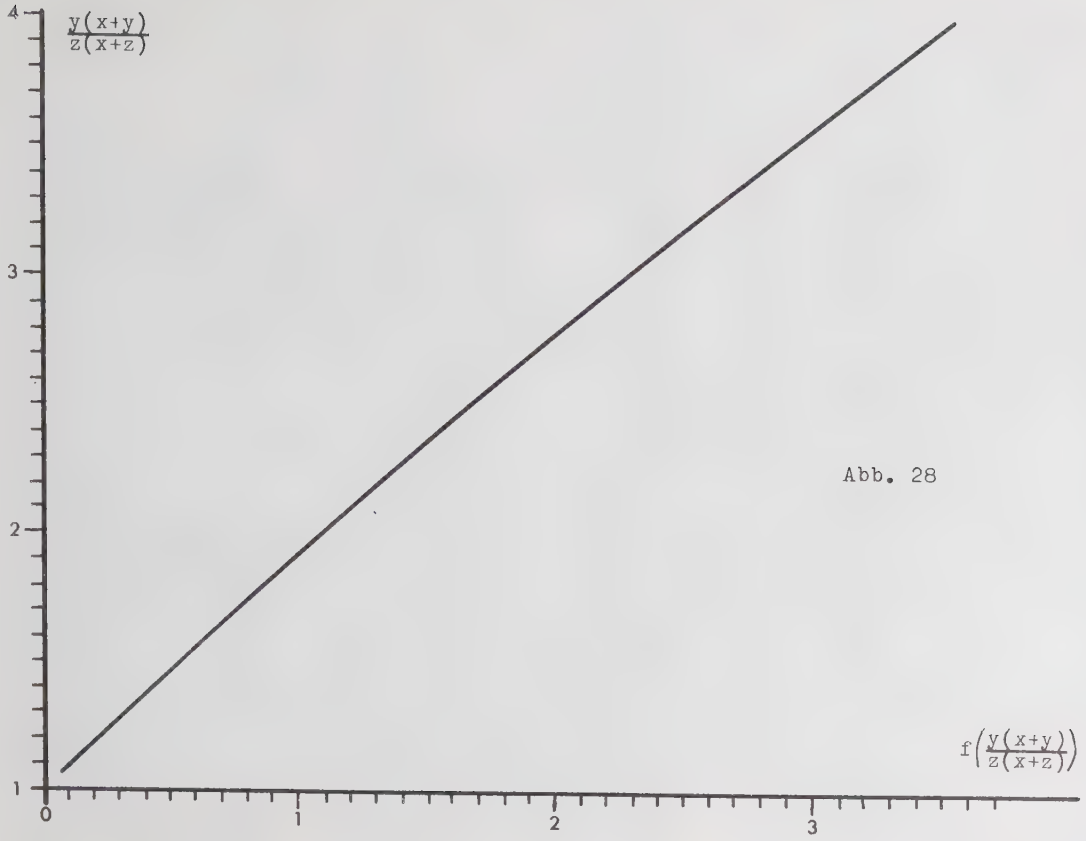


Abb. 28

Ein entsprechend einfach zu handhabendes Nomogramm konnte für das Integral von LEWI nicht entwickelt werden.

E r g e b n i s s e

LEWI gab keine Vergleichswerte zur Primärfläche an.

Vergleiche zur Arbeit von SPIECKERMANN und BRETSCHNEIDER können nicht angestellt werden, da eine von LEWI angegebene, weiter vereinfachte Formel verwendet wurde:

$$FL = 2{,}2\ Cp\ b$$

2,2 berechnete LEWI als Mittel des Funktionswertes:

$$\frac{z\ (x + z)}{y - z}\ f\ (A)$$

aus seinem Kurvenmaterial. Vereinfachungen in diesem Sinne sind jedoch gleichbedeutend mit den anfangs beschriebenen empirischen Beziehungen!

Eigene Ergebnisse:

Die Flächen wurden nach den gleichen Gesichtspunkten berechnet, wie sie bei STOW und HETZEL angeführt wurden. Die Berechnung wurde mit den Strecken x, y und z aus dem vereinfachten Integral vorgenommen. x wurde konstant bei $\frac{7}{8}$ Cp ausgemessen.

C	$Q = \frac{FL}{FP}$	σ
$\frac{3}{4}$ Cp	0,9508	0,041521
$\frac{1}{2}$ Cp	0,9623	0,027892
$\frac{1}{3}$ Cp	0,9992	0,024515
$\frac{1}{4}$ Cp	1,02394	0,020445

Die Aufgliederung der Kurven nach Gruppen erbrachte für $\frac{Cp}{2}$ folgendes Ergebnis:

	$Q = \frac{FL}{FP}$	σ	n
Hypertonie	0,965106	0,031859	47
Cor pulmonale	0,96525	0,022516	20
Herzinsuffizienz	0,97088	0,020099	9
Sportler			
in Ruhe	0,9521	0,022715	10
u. Belastg.	0,9454	0,020952	10

Für die Werte bei $\frac{Cp}{2}$ wurde als Regressionsgerade berechnet:

$$\frac{FL}{Cp} = 0{,}001869 + 0{,}968895\ \frac{FP}{Cp}$$

Sie schneidet die Identitätsgerade bei $\frac{FP}{Cp} = 0{,}060086$.

Daraus folgt, daß mit zunehmender Primärfläche die Kurvenfläche zunehmend kleiner berechnet wird, jedoch in schwächerem Maße als bei STOW und HETZEL. Drei Beispiele seien angeführt:

tatsächliche Fläche $\frac{FP}{Cp}$	Q	$\frac{FL}{Cp}$
5,0	0,96926	4,846
10,0	0,96908	9,6908
30,0	0,9689	29,07

Als Korrelationskoeffizient wurde

$$r = 0{,}99414$$

berechnet.

Abb. 26 zeigt die Verteilung der Quotienten bei $\frac{Cp}{2}$.

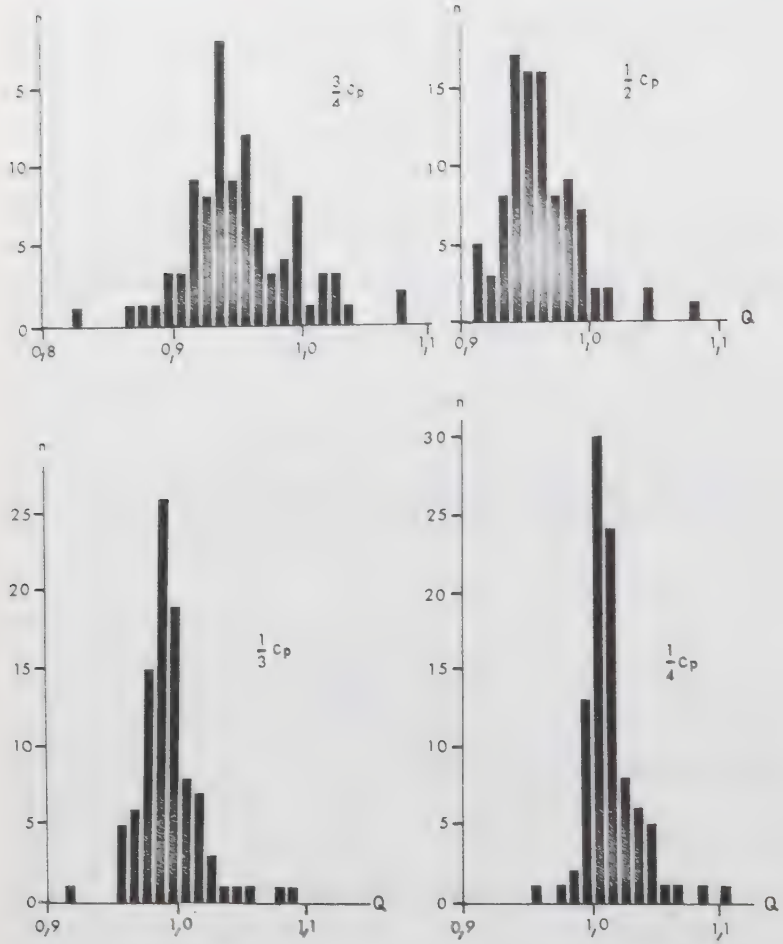


Abb. 29: In den Intervallen von 0,01 Q wurden die Quotienten $\frac{n}{n_p}$ aufgetragen.

b) Die Gamma-Verteilung

THOMPSON, H.K. et al. (1963)

Die Autoren greifen die Formel auf, die R.L. EVANS 1959 in einer kurzen Veröffentlichung anwandte. Setzt man die in dieser Arbeit definierten Buchstaben ein, so lautet sie:

$$C = k\, t^{\alpha}\, e^{-\frac{t}{\beta}} \qquad \text{XIII}$$

Zunächst einige Charakteristika der Funktion: (aus BRONSTEIN-SEMENDJAJEW, Seite 76-77)

1. Die Funktion beginnt bei C = 0, der Abfall der Kurve nähert sich asymptotisch der t-Achse.

2. Das Maximum Cp liegt auf $tp = \alpha\beta$

Das Integral über diese Funktion und damit die Fläche findet man auf Seite 350 als:

$$FT = k\, \beta^{\alpha+1}\, \Gamma(\alpha+1) \qquad \text{XIV}$$

$\Gamma(\alpha+1)$ ist die sog. Gamma-Funktion. Sie ist für α auf Seite 59 als Tabelle wiedergegeben.

Ableitung der Parameter

1. Ableitung von k

k kann aus der Ausgangsgleichung XIII gefunden werden, wenn man Cp für C und $tp = \alpha\beta$ für t einsetzt.

$$Cp = k\, tp^{\alpha}\, e^{-\alpha}$$

nach k aufgelöst, folgt:

$$k = Cp\, \left(\frac{e}{tp}\right)^{\alpha} \qquad \text{XV}$$

2. Ableitung von β

Der Parameter β wurde bereits definiert als

$$tp = \alpha\beta \text{ und } \beta = \frac{tp}{\alpha}$$

3. Ableitung von α

Man logarithmiert zunächst zwei Bestimmungsgleichungen für Cp und C_1 bei $\frac{Cp}{2}$, wobei für t die entsprechenden Zeiten tp und t_1 eingesetzt werden. Dabei verwenden die Autoren im Gegensatz zu den vorhergehenden Arbeiten den Logarithmus zur Basis 10, als log geschrieben.

$$\log \frac{Cp}{2} = \alpha \log t_1 - \frac{t_1 \log e}{\beta} + k \qquad \text{XVI}$$

$$\log Cp = \alpha \log tp - \frac{tp \log e}{\beta} + k \qquad \text{XVII}$$

Subtrahiert man Gleichung XVII von Gleichung XVI, so entfällt k und die resultierende Gleichung kann nach α aufgelöst werden, wenn man für $\beta = \frac{tp}{\alpha}$ einsetzt:

$$\alpha = \frac{\log \frac{1}{2}}{\log \left(\frac{t_1}{tp}\right) + \left(1 - \frac{t_1}{tp}\right) \log e} \qquad \text{XVIII}$$

Die Zeiten t_1 und tp, sowie Cp werden der Kurve entnommen. Daraus wird α und k berechnet und in das Integral XIV eingesetzt.

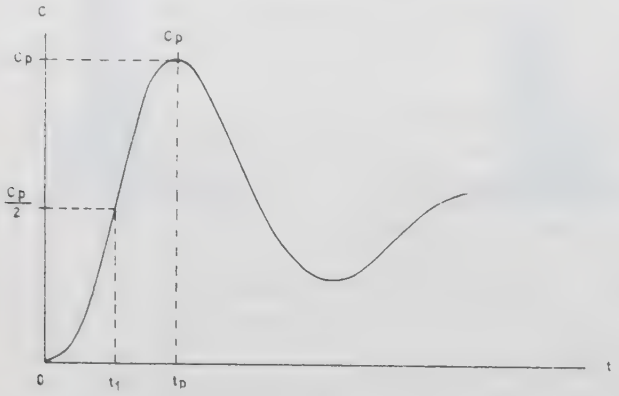


Abb. 30: t_1 nach THOMPSON ist die bei $\frac{Cp}{2}$ auf dem Anstieg der Kurve liegende Zeit.

Tabelle 5

zur Funktion nach H.K. THOMPSON

$\frac{t_1}{tp}$	$f\left(\frac{t_1}{tp}\right)$	$\frac{t_1}{tp}$	$f\left(\frac{t_1}{tp}\right)$
0,30	2,269	0,51	1,318
0,31	2,211	0,52	1,282
0,32	2,155	0,53	1,247
0,33	2,101	0,54	1,212
0,34	2,050	0,55	1,178
0,35	1,997	0,56	1,145
0,36	1,946	0,57	1,112
0,37	1,898	0,58	1,079
0,38	1,850	0,59	1,047
0,39	1,804	0,60	1,016
0,40	1,758	0,61	0,985
0,41	1,714	0,62	0,954
0,42	1,671	0,63	0,924
0,43	1,628	0,64	0,894
0,44	1,587	0,65	0,864
0,45	1,546	0,66	0,835
0,46	1,506	0,67	0,806
0,47	1,467	0,68	0,778
0,48	1,429	0,69	0,749
0,49	1,391	0,70	0,722
0,50	1,354		

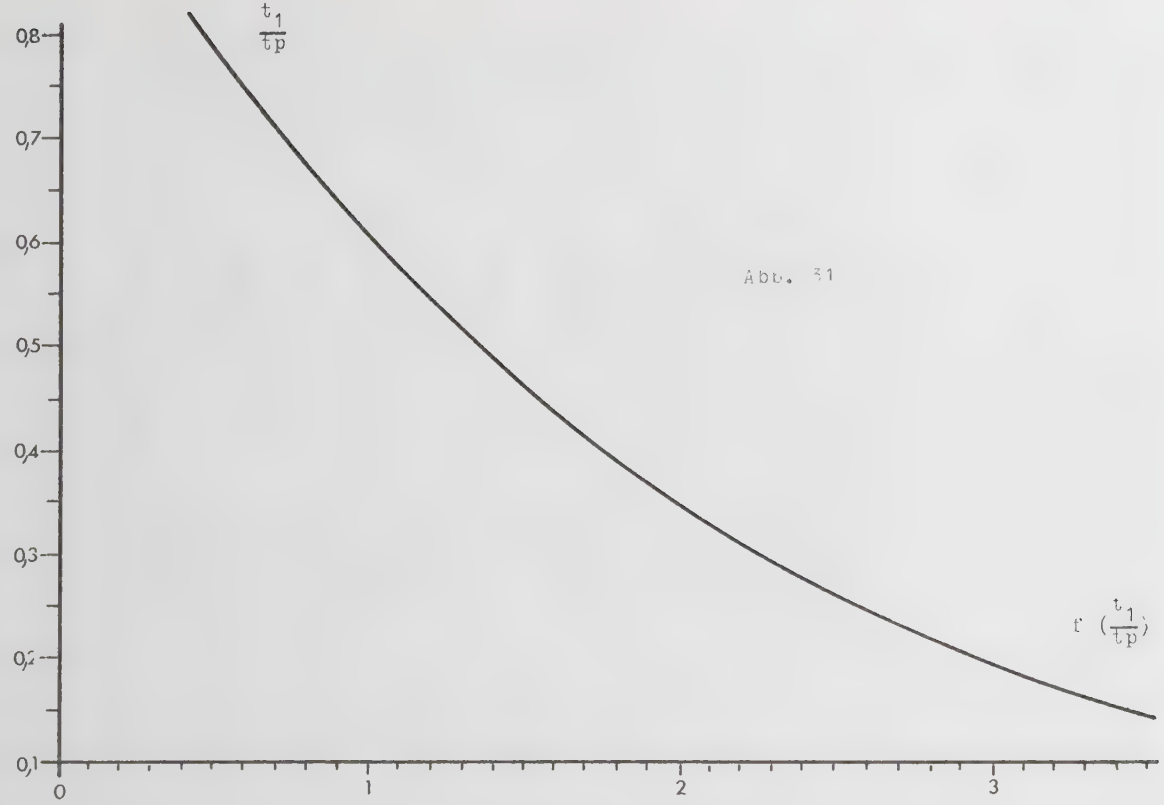


Abb. 31

Vereinfachung der Berechnung des Integrals

1. Tabellieren einer Teilfunktion

Ersetzt man β durch $\frac{tp}{\alpha}$ und k durch Gleichung XV so erhält man das zu berechnende Integral als:

$$FT = Cp\ tp \left[\left(\frac{e}{\alpha}\right)^{\alpha} \frac{1}{\alpha} \left[(\alpha + 1)\right] \right]$$

Der eckig geklammerte Ausdruck enthält als einzige Unbekannte α, α hinwiederum ist durch $\frac{t_1}{tp}$ (Gleichung XVIII) definiert, sodaß die Klammer als f (t_1/tp) vereinfacht geschrieben werden kann. Das Integral reduziert sich zu:

$$FT = Cp\ tp\ f\ (\frac{t_1}{tp})$$

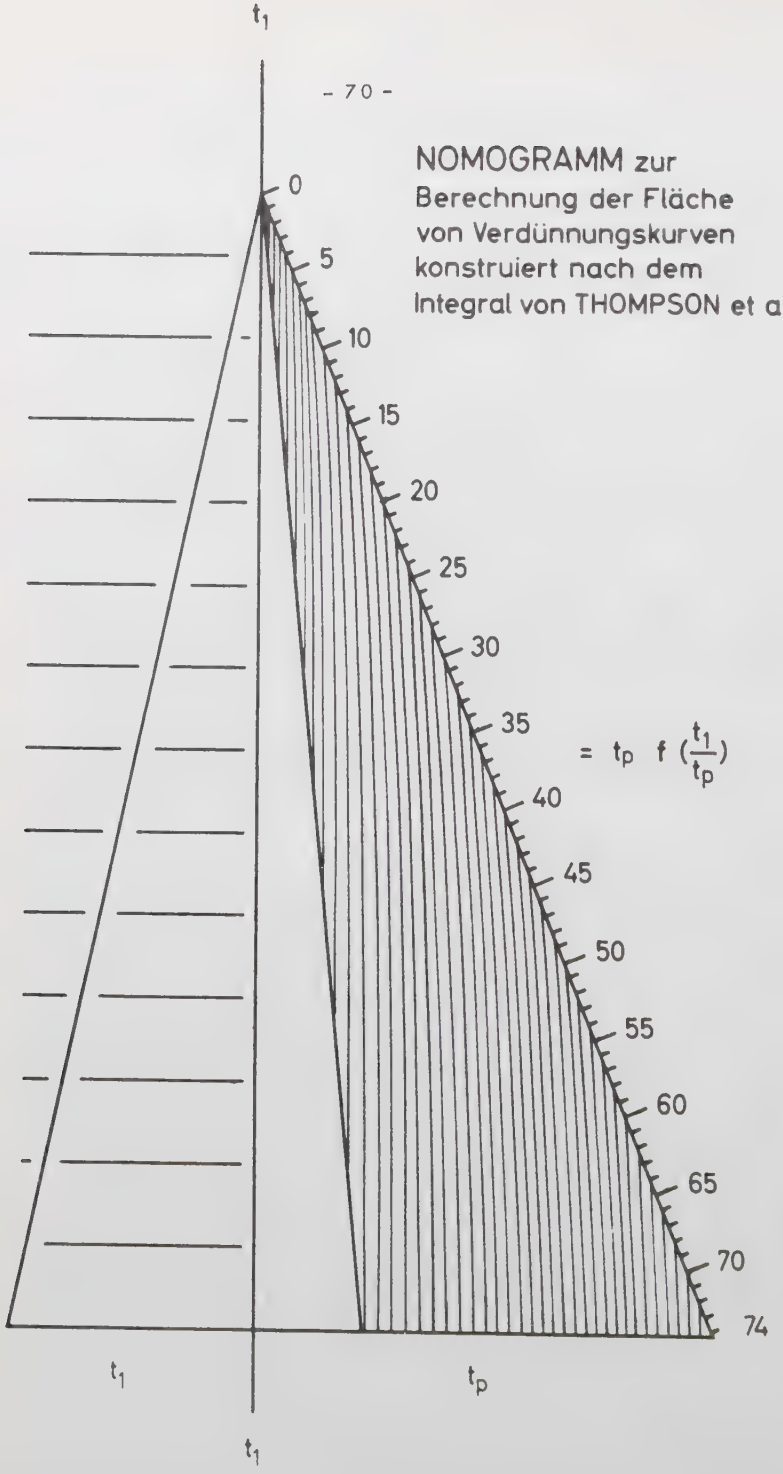
f $(\frac{t_1}{tp})$ wurde als Tabelle erstellt, für $\frac{t_1}{tp}$ = 0,101 bis 0,900 in Intervallen von 0,001. Tabelle 5 ist ein Auszug daraus.

2. Die Funktionswerte wurden in Abb. 31 als Kurve dargestellt. Sie ist als handlicher Ersatz der Tabelle gedacht.

3. Konstruktion eines Nomogrammes

Für das THOMPSON' sche Integral konnte ein Nomogramm entwickelt werden, das im Prinzip dem bei STOW und HETZEL beschriebenen gleicht. Es ist hier nur zu berücksichtigen, daß die Strecken t_1 und tp praktisch übereinander liegen, d.h. beide von demselben Punkt aus nach rechts aufgetragen werden. Auf der Dreiecksbasis des Nomogrammes bleibt t_1 konstant 12 sec, tp variiert von 17 - 34 sec, d.h. es ist das Verhältnis t_1 : tp von 0,705 - 0,353 erfasst. t_1 wird variiert, indem man t_1 parallel zur Grundlinie innerhalb des ersten Teildreieckes in Richtung Spitze verschiebt.

NOMOGRAMM zur
Berechnung der Fläche
von Verdünnungskurven
konstruiert nach dem
Integral von THOMPSON et al.



Die Linien gleicher Funktionswerte tp f $(\frac{t_1}{tp})$ wurden wie bei STOW und HETZEL aus der Gleichung P = tp f $(\frac{t_1}{tp})$ berechnet.

Gebrauch des Nomogrammes

Auf der Basis der Verdünnungskurve wird t_1 und tp markiert. t_1 wird parallel zur Basis des Nomogrammes in Richtung Dreiecksspitze verschoben, bis t_1 genau zwischen die Schenkel des ersten Dreieckes passt. tp schließt dann mit einer der Kurven rechts ab, deren Funktionswert auf der rechten Begrenzung des Nomogrammes verzeichnet ist. Er wird mit Cp multipliziert.

E r g e b n i s s e

Die Flächen wurden wiederum berechnet, indem t_1 bei $\frac{3}{4}$ Cp, $\frac{1}{2}$ Cp, $\frac{1}{3}$ Cp und $\frac{1}{4}$ Cp der Verdünnungskurve entnommen wurde.

C	$Q = \frac{FT}{FP}$	σ
$\frac{3}{4}$ Cp	0,9593	0,081645
$\frac{1}{2}$ Cp	0,935314	0,070064
$\frac{1}{3}$ Cp	0,92984	0,066520
$\frac{1}{4}$ Cp	0,924463	0,066940

Als Regressionsgerade wurde für die Werte bei $\frac{Cp}{2}$ berechnet:

$$\frac{FT}{Cp} = 0{,}6897 + 0{,}8566 \frac{FP}{Cp}$$

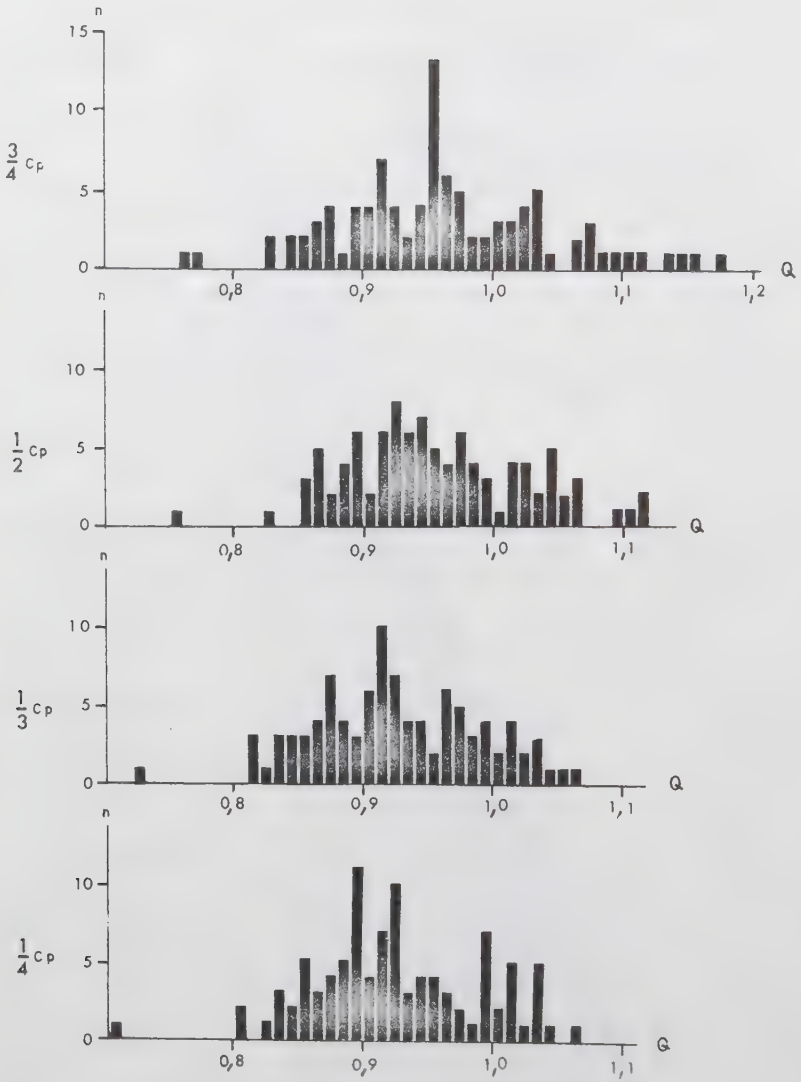


Abb. 33: Die Säulen zeigen die Häufigkeit der Quotienten Q = FT/Cp in den Intervallen von 0,01 Q entsprechend der Höhe der Parameterentnahme.

Für $\frac{Cp}{2}$ wurden die Kurven wiederum nach Gruppen aufgeteilt:

	Q	σ	n
Hypertonie	0,944046	0,058974	50
Cor pulmonale	0,92606	0,077459	20
Herzinsuffizienz	0,89704	0,097133	10
Sportler			
in Ruhe	0,9033	0,048877	10
u. Belastg.	0,98045	0,064799	10

Der Schnittpunkt mit der Identitätsgeraden liegt bei

$$\frac{FT}{Cp} = \frac{FP}{Cp} = 4{,}8109$$

Daraus folgt, daß mit zunehmender tatsächlicher Fläche die Kurve zunehmend kleiner berechnet wird. Die nach THOMPSON berechnete Flächenformel verhält sich damit umgekehrt, wie das Integral nach STOW und HETZEL. Es verhält sich wie die empirische Forward-triangle Methode. Beispiele:

tatsächliche Fläche $\frac{FP}{Cp}$	Q	$\frac{FT}{Cp}$
1,0	1,546	1,546
10,0	0,9256	9,256
30,0	0,8798	26,3889

Der Korrelationskoeffizient von

$$r = 0{,}9748$$

zeigt, daß das Integral den Kurvenverlauf nicht exakt genug beschreibt.

EIGENE VARIATION der Gamma-Verteilung

Von der Vorstellung ausgehend, daß eine vorgegebene Funktion sich der experimentellen Kurve umso exakter anschmiegt, je mehr Punkte dieser Kurve in die vorgegebene Funktion eingesetzt werden, wurde eine weitere Zeit t_2 in das Integral eingeführt. (Siehe Abb. 34)

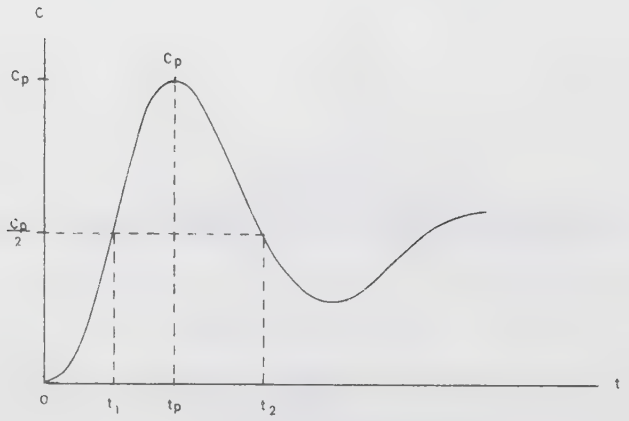


Abb. 34: Zu der Zeit t_1 bei $\frac{Cp}{2}$ auf dem aufsteigenden Schenkel wurde die Zeit t_2 bei $\frac{Cp}{2}$ auf dem absteigenden Schenkel der Kurve eingeführt.

Damit erhält man zwei Gleichungen für α bei $\frac{Cp}{2}$: α für t_1 (entspricht α bei THOMPSON) und α für t_2

$$\alpha = \frac{\log \frac{1}{2} - \frac{\log e}{\beta} (tp - t_1)}{\log \frac{t_1}{tp}} \qquad \text{XIX}$$

$$\alpha = \frac{\log \frac{1}{2} - \frac{\log e}{\beta} (tp - t_2)}{\log \frac{t_2}{tp}} \qquad \text{XX}$$

Man setzt beide Ausdrücke für α gleich und löst nach $\frac{1}{\beta}$ auf:

$$\frac{1}{\beta} = \frac{(\log \frac{t_1}{tp} - \log \frac{t_2}{tp}) \log \frac{1}{2}}{\log e \, (\log \frac{t_1}{tp}) \, (tp - t_2) - \log e \, (\log \frac{t_2}{tp}) \, (tp - t_1)}$$

Da $\alpha = \frac{tp}{\beta}$ ist, gilt:

$$\alpha = \frac{tp \left(\log \frac{1}{2}\right) \left(\log \frac{t_1}{t_2}\right)}{\left[(tp - t_2) \log \frac{t_1}{tp} - (tp - t_1) \log \frac{t_2}{tp}\right] \log e}$$

Die Variation der THOMPSON'schen Originalformel wurde abgeleitet, um zu zeigen, daß die Ergebnisse wesentlich besser sind, wenn eine Zeit auf dem Anstieg und Abfall der Kurve in das Integral eingesetzt wird.

Vereinfachung der Berechnung des Integrals

1. Tabellieren einer Teilfunktion

Leider kann nach Einführen der Zeit t_2 das variierte Integral nicht mehr entsprechend vereinfacht werden. Man muß in jedem Fall den gesamten Ausdruck für α berechnen. Dann allerdings kann das Integral als Funktion von α gekürzt werden:

$$FV = Cp\ tp\ f(\alpha)$$

für

$$f(\alpha) = \left(\frac{e}{\alpha}\right)^{\alpha} \frac{1}{\alpha} \sqrt{(\alpha + 1)}$$

Tabelle 6 enthält für α den berechneten Funktionswert $f(\alpha)$.

2. Wie bei den vorhergehenden Integralen wurde $f(\alpha)$ in Abhängigkeit von α als Kurve aufgezeichnet (siehe Abb. 35). Die Kurve kann - auf Millimeterpapier gezeichnet - sehr gut als Ersatz für die Tabelle gebraucht werden. Die Genauigkeit ist natürlich vorwiegend abhängig von der Größe des gewählten Maßstabes.

Tabelle 6

zur Funktion der variierten Gamma-Funktion

α	f (α)	α	f (α)
1,3754	2,2687	3,7806	1,3178
1,4405	2,2110	3,9853	1,2821
1,5087	2,1551	4,2040	1,2469
1,5801	2,1007	4,4380	1,2124
1,6550	2,0479	4,6886	1,1784
1,7336	1,9965	4,9575	1,1448
1,8162	1,9465	5,2464	1,1119
1,9029	1,8977	5,5573	1,0793
1,9942	1,8502	5,8925	1,0473
2,0903	1,8038	6,2544	1,0157
2,1915	1,7580	6,6459	0,9846
2,2982	1,7141	7,0703	0,9538
2,4109	1,6708	7,5313	0,9235
2,5300	1,6284	8,0330	0,8936
2,6559	1,5869	8,5804	0,8641
2,7892	1,5462	9,1789	0,8349
2,9305	1,5063	9,8350	0,8061
3,0803	1,4672	10,5562	0,7776
3,2395	1,4288	11,3512	0,7495
3,4086	1,3912	12,2302	0,7216
3,5887	1,3542		

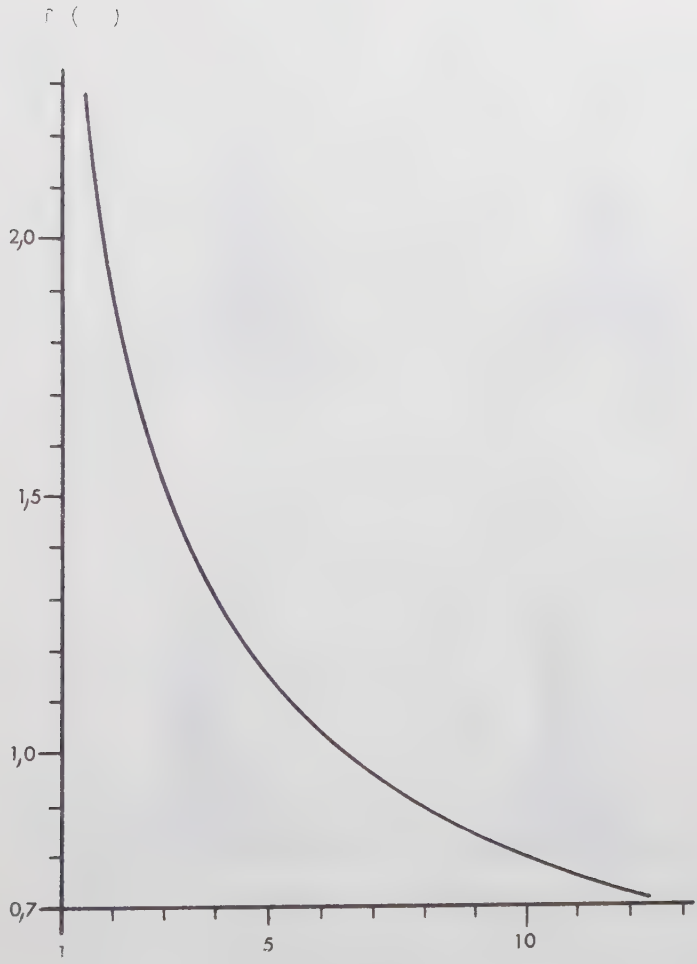


Abb. 35

Ergebnisse

Aus 99 Kurven wurden folgende Ergebnisse gewonnen:

C	$Q = \frac{FV}{FP}$	σ
$\frac{3}{4}$ Cp	0,923844	0,041267
$\frac{1}{2}$ Cp	0,93183	0,030265
$\frac{1}{3}$ Cp	0,97894	0,031464
$\frac{1}{4}$ Cp	0,98125	0,024637

Aufteilung der Kurven bei $\frac{Cp}{2}$ nach hämodynamischen Gruppen:

	Q	σ	n
Hypertonie	0,934335	0,02893	49
Cor pulmonale	0,9335	0,029068	20
Herzinsuffizienz	0,92393	0,043474	10
Sportler			
in Ruhe	0,91651	0,024979	10
u. Belastg.	0,9394	0,025119	10

Als Regressionsgerade wurde für $\frac{Cp}{2}$ berechnet:

$$\frac{FV}{Cp} = 0{,}22063 + 0{,}9079 \frac{FP}{Cp}$$

Der Schnittpunkt mit der Identitätsgeraden liegt bei:

$$\frac{FV}{Cp} = \frac{FP}{Cp} = 2{,}391$$

Flächen, die über diesem Wert liegen, werden zu klein, darunter zu groß berechnet. Die neu eingeführte Zeit t_2 kehrt also die Richtung der Ergebnisse um. Beispiel:

tatsächliche Fläche $\frac{FP}{Cp}$	$Q = \frac{FV}{FP}$	$\frac{FV}{Cp}$
1,0	1,128	1,1285
10,0	0,930	9,3002
30,0	0,9153	27,459

Mit einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,9956 liegen die Ergebnisse wesentlich besser, als mit dem Original-Integral.

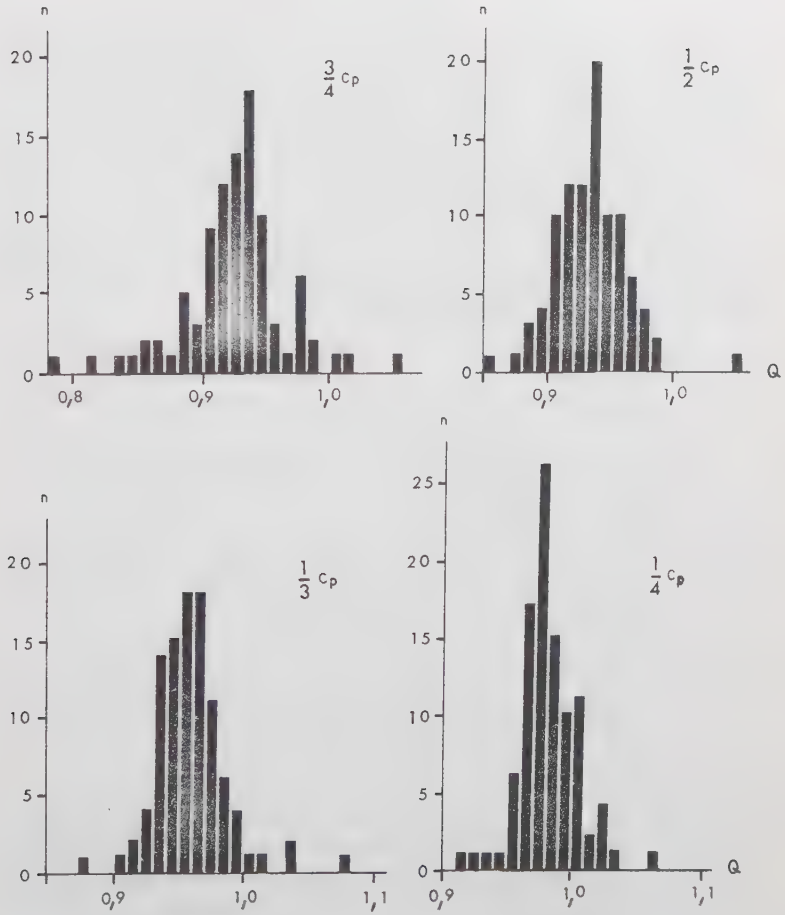


Abb. 36: In den Intervallen von 0,01 Q wurden die Quotienten $Q = \frac{FV}{FI}$ aufgetragen. Im Vergleich zur log.-Normalverteilungsfunktion ist die Verteilung der Quotienten von der Höhe der Parameterentnahme wesentlich weniger abhängig.

WILLIAMS, J.C.P., T.P.B. O'DONOVAN und E.H. WOOD (1965)

Streng genommen gehört diese Arbeit nicht in die Gruppe der einheitlichen mathematischen Funktionen, denn zur Integration wird die Kurve in drei Parabeln unterteilt, während der exponentielle Abfall mit der bei HOFFMAN et al. beschriebenen Formel errechnet wird.

Die Autoren teilen die Kurve durch Lote von $C_1 = C_2 = \frac{2}{3}$ Cp und Cp auf die Basis. C_3 dient der Berechnung des exponentiellen Abfalles und ist $\frac{1}{3}$ Cp.

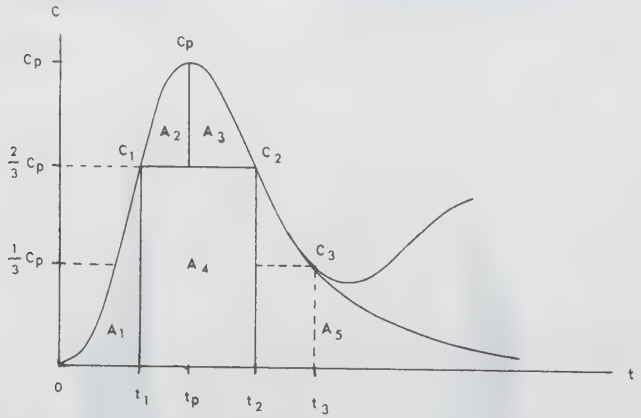


Abb. 37: Die Kurve wird in fünf Flächen unterteilt: A_2 und A_3 sind die Parabelflächen, A_1 ist die Komplementärfläche einer Parabel; A_4 ist ein Rechteck, A_5 die Fläche unter dem exponentiellen Abfall.

Parabel 1 geht von 0 - C_1 mit der Fläche A_1
Parabel 2 geht von C_1 - Cp mit der Fläche A_2
Parabel 3 geht von Cp - C_2 mit der Fläche A_3.

Die allgemeine Parabelformel lautet:

$$y = mx^{\cdot}$$

Die Fläche eines geradlinig begrenzten Parabelsegmentes erhält man als $\frac{2}{3}$ der Fläche eines Parallelogrammes oder Rechteckes, das diese Fläche einschließt und mit zwei Seiten parallel zur Parabelachse liegt (BRONSTEIN-SEMENDJAJEW, Seite 180-181). Demnach erhält man die Parabelfläche als:

$A_1 = \frac{1}{3} (t_1\ C_1)$ $\frac{1}{3}$, weil A_1 die Komplementärfläche der Parabelfläche zum Rechteck $t_1 C_1$ ist.

$A_2 = \frac{2}{3} (t_2 - t_1) (Cp - C_1)$

$A_3 = \frac{2}{3} (t_3 - t_2) (Cp - C_1)$ da $C_1 = C_3$

A_4 ist ein ausgespartes Rechteck und hat die Fläche

$A_4 = (t_3 - t_1)\ C_1$

Die Autoren verwenden für den exponentiellen Abfall das bei HOFFMAN et al. beschriebene Integral, wobei $C_0 = C_2 = C_1$, $C = C_3$, $t_0 = t_3$ und $t = t_4$. Also:

$$A_5 = \frac{C_1 (t_4 - t_3)}{\ln \frac{C_1}{C_3}}$$

Da jedoch $C_3 = \frac{1}{2} C_1$, gilt für $\ln \frac{C_1}{C_3} = \ln 2 = 1{,}44$. Man erhält also:

$A_5 = C_1 (t_4 - t_3)\ 1{,}44$

Addiert man die fünf Teilflachen, multipliziert die Klammern aus und kürzt, so erhält man die endgültige Formel:

$$FWi = \frac{2}{3} Cp (t_3 - t_1) + C_1 \frac{t_3}{3} + 1{,}44 (t_4 - t_3)$$

Erfahrungen mit dieser Formel wurden 1968 veröffentlicht. (A. CHEIKHZADEH et al.) Bei 41 Kurven wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,995 gefunden.

Da die Verdünnungskurve aus 4 Einzelkurven zusammengesetzt wird, kann eine größere Flächendifferenz wie z.B. bei STOW und HETZEL nicht entstehen.

Aus diesem Grund wurde auf eine Flächenberechnung mit dieser Formel verzichtet.

3. Berechnung der mittleren Kreislaufzeit (MCT)

Ist die Funktion einer Kurve bekannt, so ist es möglich, daraus eine Formel für die MCT (Definition siehe bei THORBURN) abzuleiten.

a) Berechnung der MCT nach der logarithmischen Normalverteilungsfunktion

STOW und HETZEL erhielten folgende Formel (auf deren Ableitung wird hier verzichtet):

$$MCT_S = AT + \frac{ab}{b - a} e^{\frac{3k}{4}}$$

k entspricht dem Parameter, der für die Berechnung der Fläche abgeleitet wurde.

Eigene Ergebnisse

Es wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,54376 berechnet; d.h. von einer Übereinstimmung kann nicht mehr gesprochen werden.

Die Regressionsgerade hat die Gleichung:

$$MCT_S = 15{,}084228 + 0{,}818386\ MCT_P$$

Da das Resultat klinisch nicht zu verwerten ist, wurde die MCT für das Integral nach LEWI nicht berechnet.

Die Formel zur Berechnung der mittleren Kreislaufzeit nach LEWI würde lauten:

da $k = \frac{1}{\sigma^2}$ gilt:

$$MCT_L = AT + \frac{z\ (x+z)}{y - z} \sqrt{\frac{y\ (x+y)}{z\ (x+z)}}\ e^{\frac{3}{8\sigma^2}}$$

b) Die Berechnung der MCT nach der Gamma-Verteilung

Die Gleichung der mittleren Kreislaufzeit ist wesentlich handlicher:

$$MCT_T = AT + tp + \frac{tp}{\alpha}$$

α entspricht wiederum dem Parameter des Integrals: es kann nach THOMPSON's Originalformel und nach der Variation der Gamma-Funktion berechnet, eingesetzt werden.

Eigene Ergebnisse

a) Nach THOMPSON:
Es wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,9865 berechnet. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$MCT_T = 0{,}92684\ MCT_P' - 0{,}25435$$

b) Variante:
Es wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,9834 gefunden. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$MCT_V = 0{,}9157\ MCT_P - 0{,}08383$$

Im Vergleich zu THOMPSON ist der gerichtete Fehler hier ein wenig geringer, da die Regressionsgerade die Abszisse näher am 0-Punkt schneidet (- 0,08383).

In Abb. 38 wurden die drei Regressionsgeraden eingezeichnet. Für die Klinik brauchbar ist mit Einschränkung die

MCT nach THOMPSON und der Variante der Gamma-Verteilung.

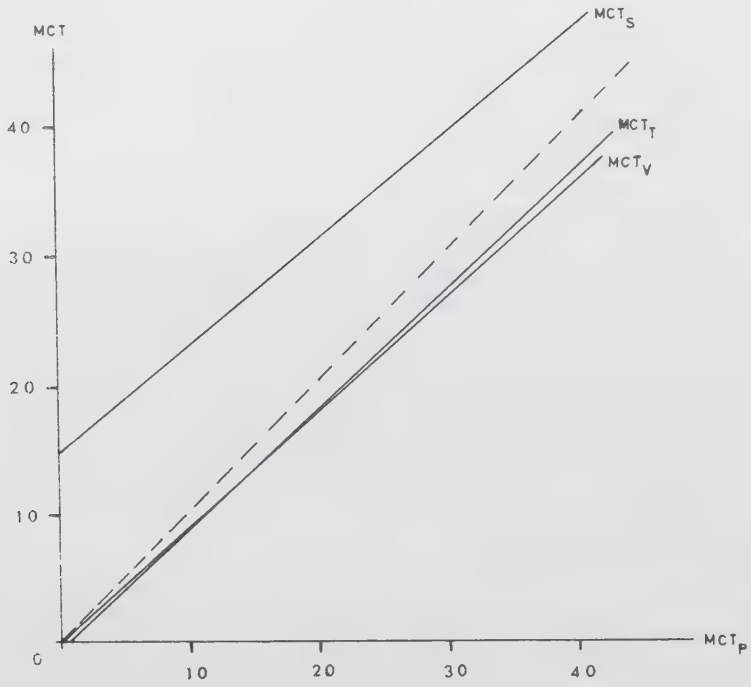


Abb. 38: Die Abbildung zeigt die drei Regressionsgeraden für die mittlere Kreislaufzeit. Sie wurden berechnet als MCT_S nach STOW und HETZEL, MCT_T nach THOMPSON und MCT_V nach der Variation.

IV. D I S K U S S I O N

A Empirische Methoden und mathematisch einheitliche Integrale

1. Deutung der Mittelwerte und der Streuung

Betrachtet man die Säulengraphiken, die die Verteilung der Korrekturfaktoren bzw. der Quotienten darstellen, so gleichen sie beinahe vollständig der Form der GAUSS'schen Fehlerverteilung. Man wäre geneigt, eine statistische Verteilung anzunehmen. Dem widerspricht jedoch das charakteristische Verhalten von k bzw. Q wenn man sie nach hämodynamischen Gruppen aufgliedert. In der Regel zeigen die Sportler unter Belastung und die herzinsuffizienten Patienten - entsprechend der konträren Herz-Minuten-Volumina - auch konträre Faktoren oder Quotienten. Es ist also ein gerichteter Fehler bei der Berechnung mit allen angegebenen Formeln anzunehmen. Die "GAUSS'sche Verteilung" der Säulengraphiken liegt zum Teil an der Auswahl der Verdünnungskurven. Deshalb wurde in Abb. 39 die Verteilung der Flächengrößen, berechnet nach HAMILTON, entsprechend ihrer Häufigkeit aufgezeichnet. Man sieht, daß die meisten Flächen zwischen 4,8 und 13 $\frac{FP}{Cp}$ liegen und ihre Häufigkeit die Form der Glockenkurve zeigt. Ein gerichteter Fehler wird also eine ähnliche Verteilung aufweisen. Mittelwert und Streuung sind kein Maß für die Brauchbarkeit der Methoden, wenn der gerichtete, flächenabhängige Fehler ausgeschaltet werden kann.

2. Deutung der Regressionsgeraden

Die Regressionsgerade wird berechnet als die Gerade, von der die Gesamtheit der Ergebnisse den geringsten Abstand hat. Besteht volle Übereinstimmung zwischen der berechne-

ten Fläche und der Primärfläche, so hat sie die Form $y = x$ und einen Winkel im Koordinatensystem von 45°.

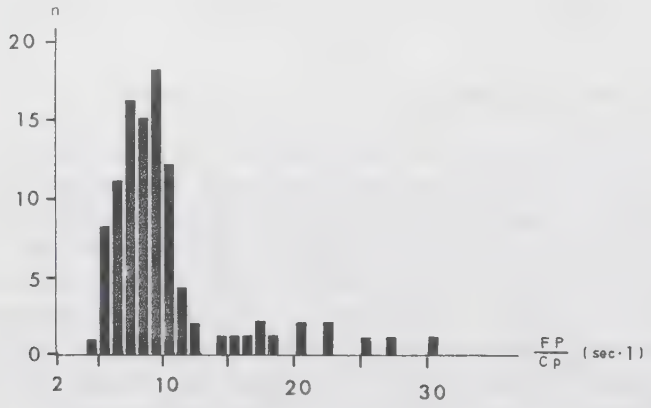


Abb. 39: Trägt man die Häufigkeit von $\frac{FP}{Cp}$ in den Intervallen von 1,0 gegen die Flächengröße auf, so erhält man eine Verteilung, die der Verteilung der Korrekturfaktoren bzw. Quotienten sehr ähnlich ist. Daraus wird ersichtlich, daß die Art der Verteilung keine zufällige sein kann.

Tritt ein gerichteter Fehler auf, so nimmt die Regressionsgerade die Form $y = ax \pm b$ an, der Winkel wird kleiner oder größer, die Gerade braucht nicht mehr durch den 0-Punkt des Koordinatensystemes zu gehen. $\pm b$ ist ein Maß für den gerichteten, primärflächenabhängigen Fehler. Ordnet man die Methoden nach abnehmendem gerichteten Fehler, so ergibt sich folgende Reihenfolge:

DOW	Variante der Gamma-Funkt.
HETZEL et al.	STOW und HETZEL
WARNER und WOOD	LEWI
THOMPSON	

Die Lage der Regressionsgeraden ist in Abb. 40 wiedergegeben, für WARNER und WOOD und HETZEL et al. in Abb. 41 bzw. 42.

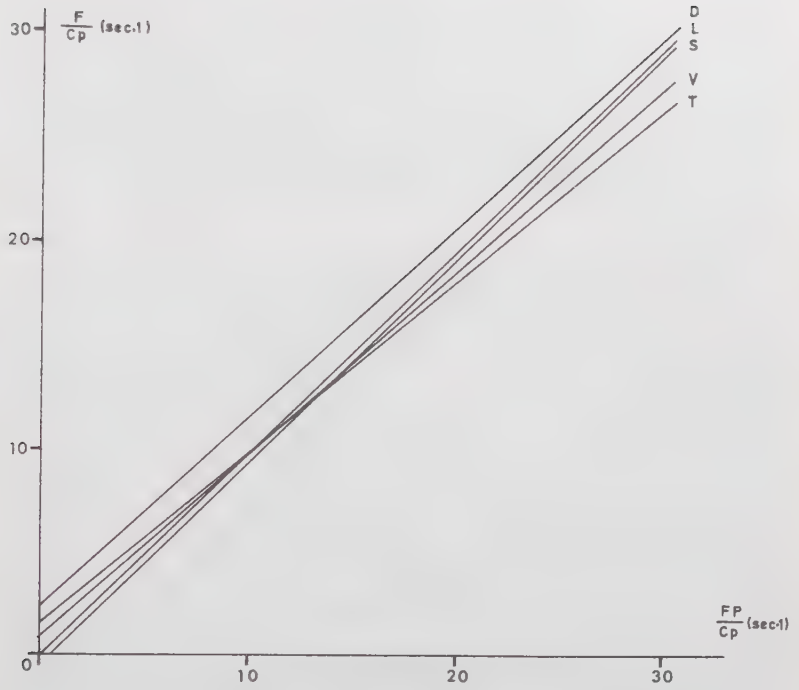


Abb. 40: Es sind die Regressionsgeraden der folgenden Methoden dargestellt:
D = DOW
L = LEWI
S = STOW und HETZEL
V = Variante der Gamma-Verteilung
T = THOMPSON

Das Integral nach LEWI zeigt also den geringsten, von der Größe der Primärfläche abhängigen Fehler. Für b = 0,001869 kann er als praktisch nicht vorhanden bezeichnet werden.

3. Deutung der Korrelationskoeffizienten

Der Korrelationskoeffizient sagt aus, wie sehr die Ergebnisse um die berechnete Regressionsgerade streuen. Tritt also ein gerichteter Fehler auf, so könnte der Korrelationsloeffizient 1 sein, wenn alle Ergebnisse auf der Regressionsgeraden lägen. Trägt man die Methoden mit zunehmendem Korrelationskoeffizienten auf, so ändert sich die Reihenfolge:

Methode	r
DOW	0,96477
HETZEL et al.	0,96504
THOMPSON	0,9748
WARNER und WOOD	0,9929
LEWI	0,99414
Variante der Gamma-Verteilung	0,99561
STOW und HETZEL	0,99863

4. Korrektur des flächenabhängigen Fehlers

Um aus dem Dilemma, drei Genauigkeitsmaße mit unterschiedlichen Ergebnissen zu haben, herauszukommen, ist es wünschenswert, entweder die Streuung der Ergebnisse um die Regressionsgerade oder die Neigung der Regressionsgeraden zur Identitätsgeraden zu beseitigen. Letzteres ist möglich, indem man die Gleichung der Regressionsgeraden nach FP auflöst und in die erhaltene Formel die berechnete Fläche einsetzt. Dadurch wird der gerichtete Fehler beseitigt. Für die so korrigierte Fläche kann als Genauigkeitsmaß der Korrelationskoeffizient betrachtet werden.

Man erhält folgendes, in Bezug auf den gerichteten Fehler hin korrigierte Integral für:

STOW und HETZEL

$$FP = \frac{a \cdot f\left(\frac{b}{a}\right) + 0{,}181362}{0{,}972789}\ Cp$$

Variante der Gamma-Funktion

$$FP = \frac{tp \cdot f(\alpha) - 0{,}22576}{0{,}9077}\ Cp$$

LEWI

$$FP = \frac{\frac{z(x+z)}{y-z} \cdot f\left(\frac{y(x+y)}{z(x+z)}\right) - 0{,}001869}{0{,}968895}\ Cp$$

WARNER und WOOD

$$FP = \frac{PT' - 1{,}78}{1{,}44}\ Cp$$

THOMPSON

$$FP = \frac{tp \cdot f\left(\frac{t_1}{tp}\right) - 0{,}6897}{0{,}8566}\ Cp$$

HETZEL et al.

$$FP = \frac{tp - 1{,}2808}{0{,}5526}\ Cp$$

DOW

$$FP = \frac{\frac{PCT}{3{,}0 - 0{,}9\ (PCT/AT)} - 2{,}128}{0{,}9166}\ Cp$$

Berechnet man die Integrale nach den angegebenen Funktionen, die durch Umformung der Regressionsgeraden gewonnen wurden, so ist der gerichtete, von der Größe der Primärfläche abhängige Fehler eliminiert. Die Ergebnisse liegen alle um die Identitätsgerade.Der Korrelationskoeffizient ist jetzt ein Maß für die Streuung der Ergebnisse.

Außer dem gerichteten Fehler korrigieren die Formeln auch

die generell zu niedrig bestimmte Fläche der mathematischen Integrale!

Auf die Klinik bezogen heißt das:
Benutzt man für die Berechnung der Fläche unter der Verdünnungskurve eine der unter 4. angegebenen korrigierten Beziehungen, so hat man die Gewissheit, daß die gleiche Korrelation gegeben ist, gleichgültig ob der Patient ein großes oder kleines Herz-Minuten-Volumen auswirft.

Benutzt man aber die bei der Besprechung der Methoden angegebenen, nicht korrigierten Integrale, so erhält man das HMV zu klein oder zu groß, je nachdem, ob der errechnete Flächenwert über oder unter dem Schnittpunkt der Regressions- mit der Identitätsgeraden liegt, bzw. umgekehrt. Der Korrelationskoeffizient würde keine Aussage geben können.

Es lohnt sich also, die zwei zusätzlichen Rechenschritte, eine Subtraktion und eine Division, vorzunehmen.

Es sei auf eine einfache Möglichkeit hingewiesen, die Rechnung zu umgehen. Man zeichnet die Regressionsgerade in ein Koordinatensystem, auf dessen Abszisse $\frac{FP}{Cp}$ abgetragen wird, während die Ordinate die Größe der berechneten Fläche enthält (siehe Abb. 40). Für die Methode nach WARNER und WOOD und HETZEL et al. wird auf der Ordinate entsprechend PT' bzw. tp aufgezeichnet. So kann die auf den gerichteten Fehler hin korrigierte Fläche direkt als $\frac{FP}{Cp}$ abgelesen werden.

Diese Möglichkeit ist in Abb. 41 für die Methode nach WARNER und WOOD dargestellt. Die linear extrapolierte Zeit PT' wird auf der Ordinate aufgesucht und parallel zur Abszisse bis zur Regressionsgeraden verfolgt. Von hier schneidet das Lot die Abszisse im gesuchten Flächenwert $\frac{FP}{Cp}$. Dieser wird nun mit Cp multipliziert.

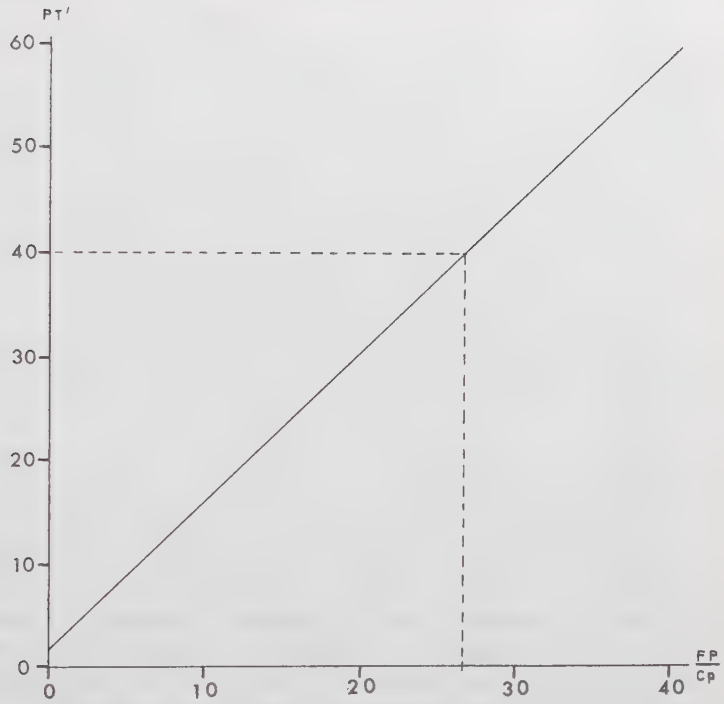


Abb. 41: Die Regressionsgerade zwischen PT' und $\frac{FP}{Cp}$
$\frac{PT'}{2} = 0{,}89 + 0{,}72 \frac{FP}{Cp}$ bzw. $PT' = 1{,}78 + 1{,}44 \frac{FP}{Cp}$
kann als Nomogramm zur Berechnung der Fläche nach WARNER und WOOD benutzt werden.
Die gestrichelte Linie zeigt für PT' = 40 (sec) den zugehörigen Flächenwert $\frac{FP}{Cp} = 26{,}5$

Analog wie für WARNER und WOOD kann die Regressionsgerade zwischen tp und $\frac{FP}{Cp}$ als Nomogramm zur Berechnung der Fläche nach HETZEL et al. dienen (Abb. 42).

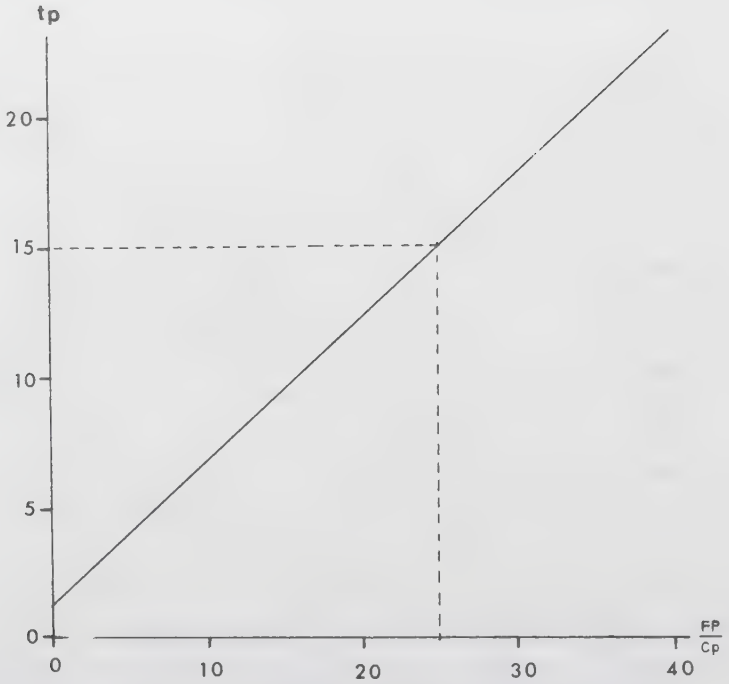


Abb. 42: Die Regressionsgerade zwischen tp und $\frac{FP}{Cp}$
$\frac{tp}{2} = 0,6454+0,2763 \frac{FP}{Cp}$ bzw. $tp=1,2908+0,5526 \frac{FP}{Cp}$
kann als Nomogramm zur Berechnung der Fläche nach HETZEL et al. benutzt werden.
Ein flächenabhängiger Fehler wird dadurch vermieden.

Abbildung 41 und 42 ergaben die Grundlage für die vereinfachten Nomogramme zur Berechnung der Flächen nach WARNER und WOOD und nach HETZEL et al. Dazu wurde nur der Maßstab der Abszisse und der Ordinate auf die Regressionsgerade übertragen.

5. Deutung der Flächenabhängigkeit der Ergebnisse

a) Empirische Methoden

Der gerichtete, flächenabhängige Korrekturfaktor der empirischen Methoden findet seine Erklärung in den Arbeiten von THORBURN et al. (1959) und KORNER (1961). Sie konnten nachweisen, daß die Verdünnungskurven sich einer symmetrischen Form umso stärker nähern, je größer die Strömungsgeschwindigkeit bzw. je größer das Mischvolumen des Systems ist.

Während in Modellversuchen beide Variablen getrennt variiert werden können, ist dies in der Praxis bei Patienten natürlich nicht möglich. Man kann jedoch aus dem physiologischen Verhältnis aus Blutgeschwindigkeit und aktivem Blutvolumen die Resultante beider Variablen abschätzen.

In der Gruppe der Sportler unter Belastung steigt das HMV stark an, während die aktive Blutmenge grob gesehen konstant bleibt. Da jedoch zur Strömungsverlangsamung der Gesamtquerschnitt der kleinen Lungengefäße, die das Verteilungsvolumen vorwiegend darstellen, vergrößert wird, besitzt die Gruppe der Sportler in Ruhe die am ehesten symmetrische Kurvenform. Die Gruppe der herzinsuffizienten Patienten dagegen zeigt ein Überwiegen des Mischvolumens bei erheblich herabgesetzter Herzleistung (Plusdekompensation nach WOLLHEIM). Dadurch erhält man verstärkt asymmetrische Kurven.

Methode nach WARNER und WOOD

Das nach der linearen Extrapolation über die Verdünnungskurve konstruierte Dreieck bedeckt den größten Teil der Kurve. Dadurch schwanken die Korrekturfaktoren nur gering. Interessanterweise liegt der Korrekturfaktor in der Gruppe der Sportler in Ruhe niedriger als unter Belastung: die Strömungsgeschwindigkeit dominiert also über dem Gesamtquerschnitt der Lungengefäße. Nach deren funktioneller Erweiterung durch die Belastung werden die Kurven

weniger symmetrisch. Entsprechend der oben postulierten Verhältnisse steigt der Korrekturfaktor in der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten, denn die Verdünnungskurven werden asymmetrisch.

Der Asymmetrie der Verdünnungskurve ist in diesem speziellen Fall die Steilheit des exponentiellen Abfalles zugeordnet. Durch die lineare Extrapolation wird ein prozentual umso geringerer Anteil der Fläche unter dem exponentiellen Abfall in die Dreieckfläche aufgenommen, je flacher die Kurve zur Basis zurückkehrt.

Die nach der Regressionsgeraden berechneten Beispiele zeigen die gleiche Richtung. Der Korrekturfaktor steigt mit dem Wert für $\frac{FP}{Cp}$.

Methode nach HETZEL et al.

Da die berechnete Dreieckfläche nur den Anstiegteil der Kurve erfasst, ist die Abhängigkeit des Korrekturfaktors von der Asymmetrie der Kurve augenfälliger, die Richtung jedoch wie bei WARNER und WOOD. Die zitierten Ergebnisse nach ROST und SCHNEIDER stimmen mit den eigenen Berechnungen überein, mit Ausnahme des Korrekturfaktors für Sportler unter Belastung. Er liegt mit 3,33.. im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen zu hoch.

Methode nach DOW

Trotz der Korrektur, die DOW angab, besteht eine Abhängigkeit der Ergebnisse von der Flächengröße, da AT und PCT keine Information des Kurvenabfalles enthalten.

QD entspricht dem Kehrwert des Korrekturfaktors der oben genannten Methode.

Durch die Korrektur wird die strenge, bei den oben erwähnten beiden Methoden gefundene Richtung der Flächenabhängigkeit verwischt. So liegt der Quotient der Sportler unter

Belastung im Vergleich zu WARNER und WOOD und HETZEL et al. niedriger. Mit großer Sicherheit ist dies darauf zurückzuführen, daß der Beginn von AT nicht sehr genau festgelegt wurde, da er nicht automatisch durch die Injektionsspritze, sondern mit einem gesonderten Handschalter auf der Kurve vermerkt wurde.

Zusammenfassende Beurteilung der Flächenabhängigkeit der drei Methoden

Der hohe Korrelationskoeffizient r = 0,99292 bezeugt eine wenig streuende strenge Abhängigkeit der nach WARNER und WOOD extrapolierten Zeit PT' von der Primärfläche. Die große Einfachheit der Methode bringt erstaunlich gute Resultate, die klinisch voll verwertbar sind. Demgegenüber ist die Flächenabhängigkeit der Anstiegszeit tp wesentlich weniger streng. Dafür besteht die Möglichkeit, mit der Formel nach HETZEL et al. Kurven zu integrieren, deren Abfall durch Herzvitien deformiert ist (SCHNEIDER und HASSENSTEIN, ROST und SCHNEIDER). Denselben Vorteil bietet übrigens auch das Integral nach THOMPSON.

Bei der Berechnung nach DOW ist ein flächenabhängiger Fehler zwar vorhanden, durch die Korrektur wird jedoch die strenge Korrelation zur Primärfläche verschleiert. Dadurch ist die Methode nicht empfehlenswert.

b) Mathematische Methoden

Für die mathematischen Funktionen kann zunächst festgestellt werden, daß keine den Verlauf der Verdünnungskurven exakt beschreibt. Die berechneten Quotienten Q müßten nämlich bei 1 liegen, egal bei welcher Konzentration die Zeiten für die Berechnung der Integrale entnommen wurden. Die Mittelwerte der Quotienten Q, berechnet aus der Gesamtzahl der verwendeten Verdünnungskurven, ändern sich je

nach der Konzentration, bei der die Zeiten für das Integral entnommen werden (siehe Abb. 43)

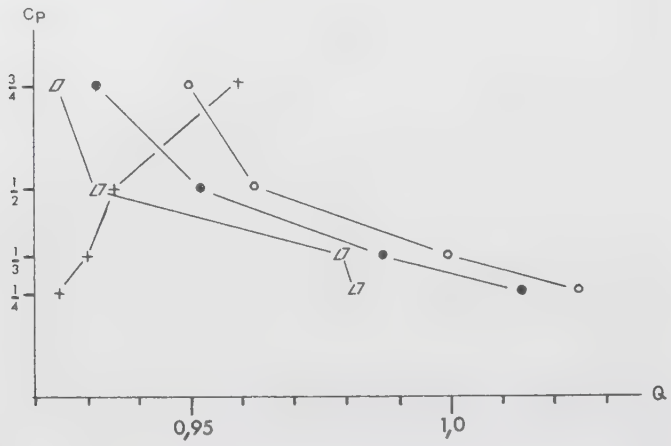


Abb. 43: Verteilung der Quotienten Q in Abhängigkeit von der Höhe der Parameterentnahme zur Flächenberechnung.
— • — STOW und HETZEL
— o — LEWI
— x — THOMPSON et al.
— □ — Variation der Gamma-Funktion

Am stärksten differiert Q berechnet nach STOW und HETZEL, gefolgt von LEWI und der eigenen Variante der Gamma-Funktion. Dabei wird Q umso größer, je tiefer die Zeitparameter gemessen werden, d.h. die Flächen werden zunehmend größer bestimmt. Es fällt auf, daß die Differenz für Q zwischen $\frac{3}{4}$ und $\frac{1}{2}$ Cp geringer ist, als zwischen $\frac{1}{2}$ und $\frac{1}{3}$ und zwischen $\frac{1}{3}$ und $\frac{1}{4}$ Cp. Die berechneten Funktionen kehren also vornehmlich im Berech des Beginnes der Extrapolation steiler zur Basis zurück. Im oberen Teil der berechneten Kurven ist die Konkavität im Vergleich zur Verdünnungskurve weniger ausgeprägt, am geringsten bei der Variante der Gamma-Funktion. Da letztere einen tieferen Wendepunkt und somit erst im untersten Kurventeil

relativ flacher zu Kurvenbasis abfällt, entsteht der zunächst zu LEWI und STOW und HETZEL größere Sprung für Q zwischen $\frac{1}{2}$ und $\frac{1}{3}$ Cp, während zwischen $\frac{1}{3}$ und $\frac{1}{4}$ Cp Q beinahe denselben Betrag erlangt.

Daraus kann abgeleitet werden, daß die Variante der Gamma-Funktion den Verlauf der Verdünnungskurven insgesamt am genauesten beschreibt.

Der Anstieg des Zahlenwertes der Quotienten erklärt sich also aus dem flacheren Abfall der Verdünnungskurven im Vergleich zu den Funktionen der Integrale. Dadurch bekommt z.B. die für $\frac{1}{4}$ Cp berechnete Kurve eine breitere Basis als die für $\frac{3}{4}$ Cp berechnete und folglich wird die Fläche größer berechnet.

Das Originalintegral nach THOMPSON verhält sich reziprok zu den erwähnten. Hier wird die Fläche umso kleiner berechnet, je tiefer die Konzentration für t_1 gewählt wird. Gleichzeitig liegen die Mittelwerte Q sehr eng beieinander. Berücksichtigt man zwei Tatsachen, einmal den wesentlich niedrigeren Korrelationskoeffizienten, also die große Streuung der berechneten Flächenwerte zur Primärfläche (0,9748), zum anderen die fehlende Information über den abfallenden Kurvenschenkel, bewiesen durch den sehr großen gerichteten Fehler, so ist folgende Aussage erlaubt: die geringe Differenz der Mittelwerte Q wird nicht durch eine gute Übereinstimmung des Verlaufes der berechneten Kurve mit der Verdünnungskurve, sondern durch die gute Wiedergabe des Anstieges der Verdünnungskurve bei gleichzeitig relativ geringer Genauigkeit des Kurvenabfalles verursacht.

Im Folgenden soll deshalb im Einzelnen versucht werden, zu klären, wie genau die Funktionen den Verdünnungskurven angeglichen werden.

Funktion nach STOW und HETZEL

Zu diesem Zweck wurden in Abb. 44 über eine Verdünnungskurve die nach der Funktion berechneten Kurven gezeichnet. Wie zur Flächenberechnung wurden die Parameter a und b bei den verschiedenen Konzentrationen entnommen.

Der aufsteigende Teil der Verdünnungskurve wird umso exakter nachgeahmt, je tiefer a und b liegen. In Bezug auf den Kurvenabfall verhält es sich genau umgekehrt. Der Hauptunterschied des Kurvenverlaufes wird jedoch durch die Extrapolation nach HAMILTON verursacht. Sie ist durch den Pfeil gekennzeichnet. Der exponentielle Abfall verläuft wesentlich flacher als alle berechneten Kurven. Dieser Unterschied wurde bereits von STOW und HETZEL erwähnt. Durch die geringe Neigung der Regressionsgeraden gegen die Identitätsgerade wird bewiesen, daß die Flächendifferenzen, die durch den Verlauf der berechneten Funktion teils außerhalb, teils innerhalb der Verdünnungskurve entstehen, praktisch bei jeder Verdünnungskurve in dieser charakteristischen Verteilung auftreten. Der geringe gerichtete Fehler erklärt sich in der Hauptsache aus dem nicht konstanten Verhältnis der Fläche unter dem exponentiellen Abfall zur Primärfläche. Bei der Ausmessung der Verdünnungskurven fiel diesbezüglich auf, daß die Rezirkulation umso früher einsetzte, je geringer das HMV, also je größer die Primärfläche war.

Ein weiteres Maß für die Beurteilung der Übereinstimmung des Kurvenverlaufes ist die MCT. Sie stellt die Schwerelinie der Kurve dar, d.h. steckt man in Höhe der MCT eine Achse durch die Kurve parallel zur Ordinate und bringt die Kurve um diese Achse zur Rotation, so schwingt sie "ausgewuchtet". Bereits geringfügige Änderungen im Kurvenverlauf verlagern die Rotationsachse.

Bei der Berechnung der MCT mußten drei extreme Werte eliminiert werden, da der Tischrechner "streikte". Der Korrela-

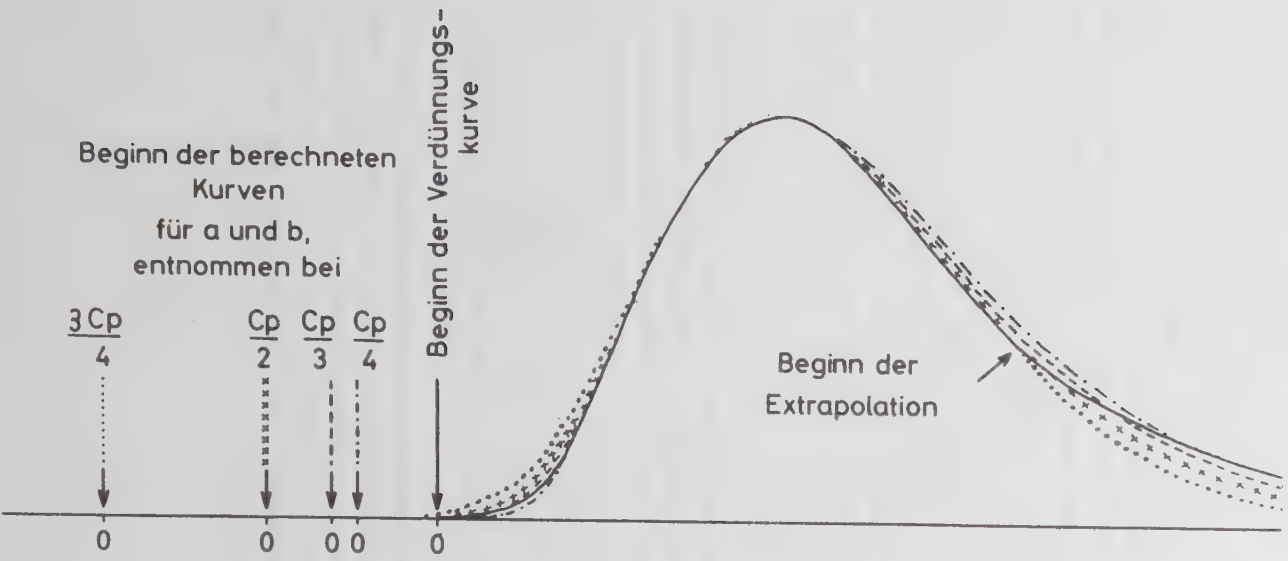


Abb. 44: Über eine Verdünnungskurve (——) wurden die nach dem Integral von STOW und HETZEL berechneten Kurven gezeichnet. Die Zeitdifferenzen a und b wurden bei den angegebenen Konzentrationen entnommen. Es bestehen zum Teil erhebliche Differenzen im Verlauf der Kurven.

tionskoeffizient von 0,54376 zeigt die "starke Umwucht der Rotationsachse"! Mit ein Fehler ist die Vorverlegung des Beginnes des Kurvenanstieges. Sie kommt zustande, weil tp durch $\frac{ab}{b - a}$ ersetzt wurde. Andererseits wurden dadurch wesentlich bessere Flächenwerte erzielt (vergleiche Seite 52). SPIECKERMANN und BRETSCHNEIDER verwendeten tp und erhielten einen Korrelationskoeffizienten von nur 0,933, abgesehen davon, daß sie a und b bei 0,607 Cp ausmaßen, wie der Autor vorschlug. Ihr Vorwurf, die Asymmetrie der Verdünnungskurve ginge nicht in das Integral ein, wird durch die Abb. 44 widerlegt.

Es sind also zwei Punkte, die den Verlauf der berechneten Funktion von der Verdünnungskurve unterscheiden:

a) der flachere Anstieg
b) der steilere Abfall, vorwiegend vom Beginn der Extrapolation an.

Funktion nach LEWI

Da LEWI dieselbe Funktion wie STOW und HETZEL verwendet, gilt prinzipiell, was für STOW und HETZEL gesagt wurde. Auf Grund der vier Zeitdifferenzen, die in σ eingehen, schmiegt sich die Funktion besser der Verdünnungskurve an; d.h. die Flächendifferenzen werden geringer. Der im Vergleich zu STOW und HETZEL kleinere Korrelationskoeffizient ist darauf zurückzuführen, daß die Strecke x sehr hoch bei $\frac{7}{8}$ Cp abgemessen wurde. Denn Kurvenschwankungen beeinflussen den Meßwert umso stärker, je kleiner der Meßwert ist.

Der Summand der Regressionsgleichung ist mit 0,001869 so gering, daß er vernachlässigt werden darf, d.h. ein gerichteter Fehler tritt praktisch nicht auf. Nimmt man für Cp als mögliches Maximum 250 mm an, so erhält man einen maximalen Fehler von 0,467 (mm sec). Der bei STOW und HETZEL auftretende Fehler ist rund hundertfach grö-

ßer! Damit bestimmt das Integral nach LEWI die Fläche zu durchschnittlich 96,9 % der Primärfläche, unabhängig von der Flächengröße.

Funktion nach THOMPSON

Wie die Verteilung der Quotienten zeigt, beeinflußt die Höhe der Parameterentnahme die Ergebnisse dieser Funktion am wenigsten. Entsprechend bestehen innerhalb der für die vier Höhen berechneten Kurven so geringe Unterschiede, daß sie zeichnerisch nicht mehr erfassbar sind. Deshalb wurde in Abb. 45 nur die Funktion für $\frac{Cp}{2}$ über die Verdünnungskurve gezeichnet. Die Funktion steigt wiederum etwas schneller an, sie fällt mit Beginn der Extrapolation auch schneller zur Basis zurück. Verschiebt man die Funktion in Gedanken etwas nach rechts, über die Verdünnungskurve, sodaß beider Kurvenmaximum zur Deckung kommt, so entsteht eine Flächendifferenz im Anstiegsteil während der ersten zwei sec. Die größere Flächendifferenz wird durch die Extrapolation verursacht (siehe Pfeil). Die von THOMPSON angegebene Funktion scheint also den Verlauf einer Verdünnungskurve exakter zu beschreiben. Was verursacht dann die große Streuung der Ergebnisse um die Regressionsgerade ?

Zur Klärung wurde in Abb. 46 das die Funktion bestimmende Verhältnis $\frac{t_1}{tp}$ gegen $\frac{b}{a}$ (Parameter nach STOW und HETZEL als Maß der Asymmetrie der Verdünnungskurve) aufgetragen. Beide Quotienten wurden für $\frac{Cp}{2}$ bestimmt. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,15788. Es besteht also keine Abhängigkeit, die Verteilung ist rein zufällig. Diese Aussage wird durch erheblich günstigere Korrelation der Variante bekräftigt. Indem die Zeit t_2 eingeführt wurde, wird auch das Verhältnis $\frac{b}{a}$, also die Asymmetrie der Verdünnungskurve erfasst!

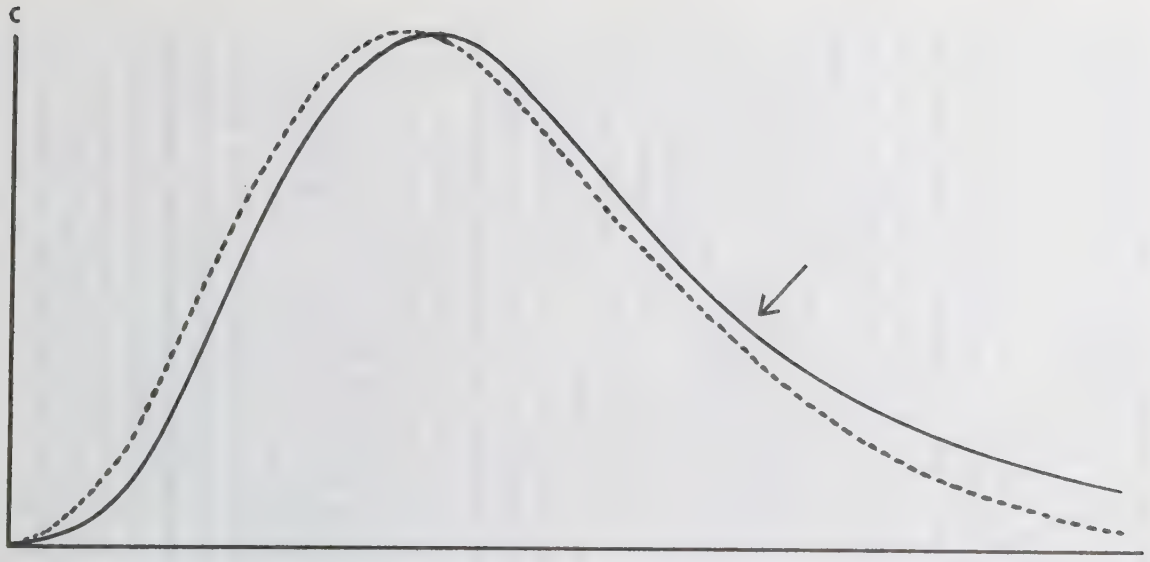


Abb. 45: Über eine Verdünnungskurve (——) wurde die nach THOMPSON für Cp/2 berechnete Kurve (- - - -) gezeichnet. Für die eigene Variante würde der abfallende Schenkel der Verdünnungskurve etwas näher anliegen! Der Pfeil zeigt den Beginn der Extrapolation. Ab hier beginnt der Hauptunterschied im Verlauf beider Kurven.

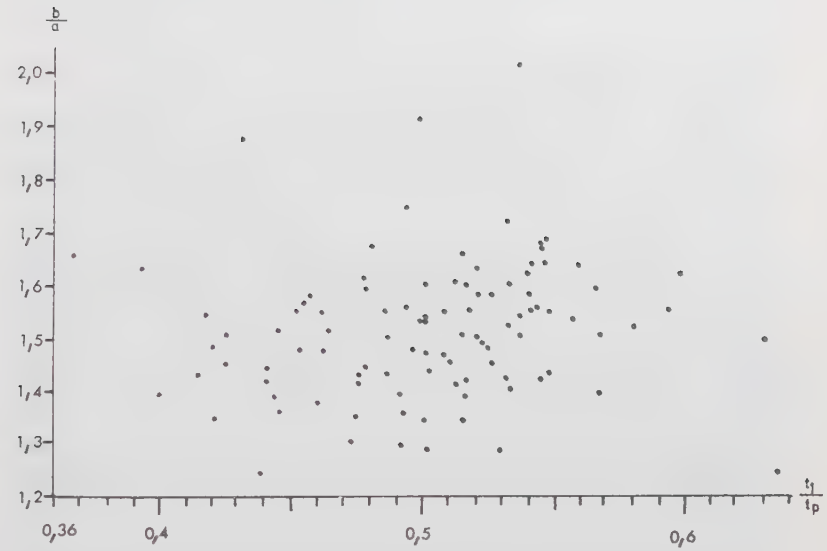


Abb. 46: Zwischen $\frac{t_1}{t_p}$ und $\frac{b}{a}$, der Asymmetrie der Verdünnungskurve, besteht keine Abhängigkeit. r = 0,15788

Das Originalintegral nach THOMPSON beschreibt also nur den ansteigenden Kurvenschenkel mit guter Genauigkeit, während der abfallende Kurventeil - die Extrapolation ohnehin ausgenommen - nur zufällig mehr oder weniger genau erfasst wird, sowohl in Bezug auf die Neigung, als auch auf die Entfernung vom Kurvenanstieg; d.h. die Asymmetrie und die Breite der Verdünnungskurve bleiben außer Acht. Ungerechtfertigt gut erscheint daher der Korrelationskoeffizient von 0,9865 für die Berechnung der mittleren Kreislaufzeit. Besonders auch deshalb, weil die Berechnung der MCT nach der Variation durch t_2 keine bessere Korrelation bringt.

Insgesamt gesehen kann die Funktion kaum günstiger als die sehr einfache Forward-triangle Methode beurteilt werden. Wie letztere besitzt sie jedoch den Vorteil, daß

noch Verdünnungskurven näherungsweise berechnet werden können, deren abfallender Teil durch Herzvitien deformiert wurde.

Eigene Variante der Gamma-Verteilung

Wie oben erwähnt, wird durch die Zeit t_2 die Asymmetrie der Verdünnungskurve erfasst. Dadurch wird der abfallende Kurvenschenkel genauer wiedergegeben. Dies zeigt auch der gute Korrelationskoeffizient von 0,9956. Dennoch steigt die Funktion in den ersten zwei sec etwas steiler an. Man denke sich den abfallenden Schenkel der berechneten Kurve nach THOMPSON (Abb. 45) etwas weiter nach rechts verlagert und der Verdünnungskurve etwas besser angeschmiegt. Er fällt also entsprechend der Verdünnungskurve etwas flacher zur Basis zurück. Die Neigung der Regressions- zur Identitätsgeraden ist geringer als bei der Originalfunktion, der primärflächenabhängige Fehler also kleiner. Die Streuung um die Regressionsgerade ist sehr gering.

Weshalb der Korrelationskoeffizient für die MCT noch geringfügig unter dem der Originalfunktion liegt, bleibt ungeklärt. Durch das durch t_2 variierte α wurden die besseren Flächenwerte erzielt, es müßte also auch eine engere Korrelation zur MCT bestehen.

Zusammenfassende Beurteilung des Kurvenverlaufes der vier Funktionen

Am genauesten beschreibt die Variante der Gamma-Funktion den Kurvenverlauf. Da die Flächendifferenz hauptsächlich durch die Extrapolation nach HAMILTON zustande kommt, besteht ein relativ großer gerichteter Fehler, der jedoch, wie angegeben, korrigiert werden kann.

Der Verlauf der Verdünnungskurven wird durch die Funktion von LEWI und STOW und HETZEL relativ schlecht wiedergegeben. Da jedoch die Flächendifferenzen in konstanter und

guter Relation zueinander bleiben, entstehen sehr gute Flächenergebnisse. Berücksichtigt man noch die Schnelligkeit, mit der durch Einsetzen der entwickelten Hilfsmittel (Tabelle, Kurve, Nomogramm) das Ergebnis zustande kommt, so gebührt dem Integral nach STOW und HETZEL der Vorzug.

Obwohl für das THOMPSON'sche Originalintegral dieselben Vereinfachungen angegeben werden konnten, kann es kaum empfohlen werden.

6. Einfluß der Maximalhöhe Cp auf die mathematische Behandlung der Flächenformeln

Bei der Bearbeitung der logarithmischen Normalverteilungsfunktion und der Gamma-Verteilung wurde der absolute Betrag der Konzentrationen zunächst stets außer Acht gelassen. Wichtig war nur das Verhältnis der jeweiligen Konzentration zur Maximalhöhe, z.B. $C = \frac{Cp}{2}$ usw. Das bedeutet, daß alle Kurven auf die Normhöhe 1 (ohne Dimension) gebracht wurden. Den daraus entstehenden Vorteil soll folgende Überlegung klären.

Eine Verdünnungskurve kann simultan mit zwei auf unterschiedliche Empfindlichkeit geeichten Schreibgeräten aufgezeichnet werden. Die Flächen der Kurven werden z.B. nach WARNER und WOOD berechnet. Man stellt fest, daß die Fläche der ersten Kurve unterhalb des Schnittpunktes der Regressionsgeraden mit der Identitätsgeraden liegt, die der zweiten jedoch darüber. Es würde bedeuten, daß im ersten Fall die Fläche zu groß, im zweiten jedoch zu klein berechnet angenommen werden müßte. Dies ist ein Trugschluß. Denn tritt bei der Flächenberechnung ein gerichteter Fehler auf, so kann er nur durch einen unterschiedlichen Kurvenverlauf verursacht werden. Unterschiedlicher Kurvenverlauf heißt: die Folge von Zeit-Konzentrations-Paaren im Abstand 1 sec ist bei beiden Kurven unab-

hängig voneinander. In Wirklichkeit sind jedoch die Zeit-Konzentrations-Paare beider Kurven durch die Konstante k, die den Unterschied der Schreibempfindlichkeit darstellt, miteinander verbunden. Es gilt z.B.:

1. Kurve		2. Kurve
$C_1 t_1$	=	$C_1 t_1 k$

Der gerichtete Fehler muß also bei beiden Kurven gleichsinnig sein, beide Flächen wurden entweder zu groß oder zu klein berechnet. Welche der beiden Möglichkeiten zutrifft, kann durch die Kenntnis, mit welchem Schreibgerät die zur Berechnung der Regressionsgeraden verwendeten Kurven geschrieben wurden, entschieden werden.

Die Richtigkeit der Überlegung wurde anhand der Ergebnisse der DOW'schen Formel überprüft. Der zwischen den durch Cp dividierten Flächen berechnete Korrelationskoeffizient liegt mit r = 0,96477 günstiger als mit r = 0,95314, berechnet zwischen den nicht durch Cp dividierten Flächen FD und FP.

Die Verwendung der durch Cp dividierten Flächen hat also mehrere Vorteile:

a) Die Streuung der Korrekturfaktoren bzw. der Quotienten wird geringer.

b) Die angegebene Korrektur der Ergebnisse auf Grund der Regressionsgeraden wird sinnvoll.

c) Man gewinnt die Möglichkeit, das für WARNER und WOOD und HETZEL et al. angegebene Nomogramm zur Berechnung der korrigierten Fläche zu konstruieren.

B Der exponentielle Abfall

Die isolierte Berechnung der Fläche unter dem exponentiellen Abfall bietet nicht dieselben Probleme, wie die Integration der Gesamtkurve. Da die Funktion bekannt ist, ist auch das mathematische Integral gegeben.

Für die Genauigkeit der Ergebnisse ist ausschlaggebend, wie genau die Steilheit E bestimmt wird. Da die aufgezeichnete Verdünnungskurve selten ohne kleinere Schwankungen verläuft, empfiehlt es sich, aus mehreren Konzentrationspaaren E zu berechnen, und den Mittelwert daraus zu bilden. Dieses Vorgehen entspricht der semilogarithmischen Extrapolation, bei der die Extrapolationsgerade die schwankenden Konzentrationswerte ausgleicht.

Die Unterschiede in den Flächenergebnissen (siehe Tabelle 2) liegen in der Art der mathematischen Ableitung begründet. Während LEWI die Fläche als Summe von Rechtecksflächen auffasste, in Analogie zur Ordinatensummation, und so den Kurvenverlauf relativ ungenau wiedergab, ist das Integral FE_3 der Funktion mathematisch genau angepasst. Letzteres berechnet die Fläche bei sehr großer Steilheit etwas geringer und bei kleiner Steilheit etwas größer als die Integrale nach LEWI.

Aus der ersten Ableitung (FE_1 und FE_2) entsteht ein einfach zu berechnendes Integral. Im zweiten Fall (FE_3) ist zur Berechnung eine Logarithmen-Tafel nötig, die zusätzliche Fehler möglich macht.

Die Genauigkeit der graphischen Extrapolation ist abhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Kurvenlineale und der Größe von C_0. Die Fläche muß anschließend planimetriert oder durch Ordinatensummation berechnet werden.

Ein Verfahren, mit der Extrapolation gleichzeitig die Fläche zu bestimmen, gaben BOYETT et al. an, indem sie

eine Schar von exponentiellen Kurven durch Linien gleicher Flächen verbanden.

Im Vergleich zu dem eigenen, in dieser Arbeit angegebenen Nomogramm, ist der Fehler jedoch größer, abhängig von der Anzahl der notwendigerweise eingezeichneten exponentiellen Kurven.

Auf den Beginn der Flächenberechnung bei C_i, t_i für die Formel FE_1 und bei C_0, t_0 für die Formeln FE_2 und FE_3 wurde bereits auf Seite 32 hingewiesen.

C Die Berechnung der mittleren Kreislaufzeit (MCT)

Wie bereits bei der Besprechung der Flächenabhängigkeit der mathematischen Methoden erwähnt wurde, ist die Korrelation der MCT stark von der Genauigkeit abhängig, mit der die berechneten Kurven über den Verdünnungskurven liegen. Da die logarithmische Normalverteilungsfunktion diese Voraussetzung nur schlecht erfüllt, besteht auch praktisch keine Korrelation zu der nach HAMILTON berechneten MCT.

Wesentlich besser schneidet hier die Berechnung der MCT nach der Gamma-Verteilung ab. Es konnte festgestellt werden, daß diese Funktion die Verdünnungskurven sehr viel besser wiedergibt. Bei beiden Arten der Parameterwahl - nach THOMPSON und der eigenen Variante - wird der ansteigende Kurventeil gleich gut wiedergegeben. Hingegen wird der abfallende Kurvenschenkel nur von der Variante mit hinreichender Genauigkeit beschrieben, während das Integral nach THOMPSON den Kurvenabfall in Bezug auf die Steilheit und die Asymmetrie außer Acht läßt.

Weshalb dennoch durch THOMPSON's Integral und die Variante praktisch derselbe Korrelationskoeffizient für die MCT berechnet wurde, ist schwer zu beurteilen. Wahrscheinlich wird der Einfluß von α, das den Verlauf der

Funktion bestimmt, durch die Ungenauigkeit der Festlegung von AT und tp weitgehend überstimmt.

Immerhin geht die Regressionsgerade für die berechnete MCT nach der Variante der Gamma-Verteilung beinahe durch den 0-Punkt (- 0,08383). Bei einer mittleren Kreislaufzeit von 46,0 - sie ist die größte, die nach HAMILTON berechnet wurde - würde sich ein gerichteter Fehler von rund 0,2 % ergeben, der nach THOMPSON dreimal größer wäre. Der geringere gerichtete Fehler ist das Verdienst der besseren Beschreibung des Kurvenabfalles durch t_2.

Letztlich ist also zur Berechnung der MCT der Formel nach der Gamma-Verteilung mit dem Parameter α, bestimmt nach der Variante, der Vorzug zu geben.

Abschließend sei noch auf die Möglichkeit hingewiesen, die MCT empirisch nach THORBURN zu berechnen. Der Korrelationskoeffizient von r = 0,96265 zwischen AT und MCT bescheinigt eine verhältnismäßig große Streuung, die jedoch wegen der Schnelligkeit der Berechnung für manche Belange vertretbar erscheint.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor beschrieb die verschiedenen Methoden zur Integration von Verdünnungskurven. Es wurde eine Ableitung der jeweiligen Flächenformeln gegeben. Um die Brauchbarkeit der Methoden überprüfen zu können, wurden die Flächen der jeweils gleichen Verdünnungskurven berechnet und mit dem Standardverfahren nach HAMILTON verglichen.

Unter Anwendung der beschriebenen Korrektur des gefundenen gerichteten, von der Größe der Primärfläche abhängigen Fehlers, besteht folgende Reihenfolge, geordnet nach zunehmender Genauigkeit der Berechnung:

Methode nach	r
1. DOW	0,96477
2. HETZEL et al.	0,96504
3. THOMPSON et al.	0,97480
4. WARNER und WOOD	0,99292
5. LEWI	0,99414
6. Eigene Variante der Gamma-Verteilung	0,99561
7. STOW und HETZEL	0,99863

Als bedingt brauchbar kann Methode 1 mit 3 für Kurven angesehen werden, deren Abfall durch Herzvitien deformiert ist. Mit einem Korrelationskoeffizienten von über 0,990 kann Methode 4 mit 7 als genau bezeichnet werden.

Auf Grund der berechneten Regressionsgeraden konnten Korrekturformeln zur Beseitigung des gerichteten Fehlers angegeben werden, der in Abhängigkeit von der Größe der Primärfläche entsteht.

Das Hauptziel der Arbeit bestand darin, den nötigen Rechenvorgang bei der Integration der Flächen zu vereinfachen und zu beschleunigen. Es konnten folgende Möglichkeiten beschrieben werden:

1. Für die Methoden nach WARNER und WOOD und HETZEL et al.

konnte je ein Nomogramm gezeichnet werden. Es erlaubt, für die Zeit PT' bzw. tp den Wert $\frac{FP}{Cp}$ (sec1) abzulesen, der bereits auf den gerichteten Fehler hin korrigiert ist. $\frac{FP}{Cp}$ ergibt mit Cp multipliziert die Fläche der Verdünnungskurve.

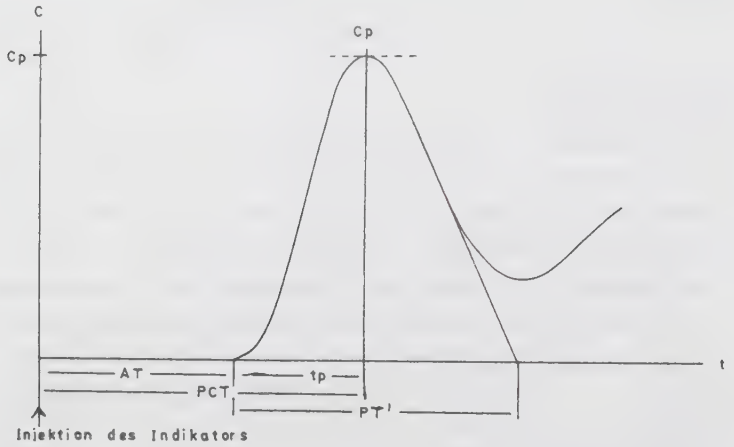
2. Zur gesonderten Integration des exponentiellen Abfalles wurde ein Nomogramm konstruiert, das nach Einzeichnen einer Geraden durch C_0 und C_2 in die Verdünnungskurve den Flächenwert in (mm·sec) direkt abzulesen gestattet.

3. Für das Integral nach STOW und HETZEL bzw. THOMPSON et al. wurde je ein Nomogramm entwickelt, das den Funktionswert, der $\frac{FP}{Cp}$ entspricht, ohne Rechenvorgang abzulesen erlaubt. Die Berechnung der endgültigen Fläche FS bzw. FT wurde auf die Multiplikation mit Cp reduziert, zuzüglich der angegebenen Korrektur.
Zusätzlich konnte eine Teilfunktion in Form einer Tabelle bzw. einer Kurve erstellt werden, welche Möglichkeit sich auch für das Integral nach LEWI und der eigenen Variation der Gamma-Verteilung bot.

Es wurde weiter die Genauigkeit untersucht, mit der die vorgegebenen Funktionen den Verlauf der Verdünnungskurven nachahmen. Das beste Ergebnis brachte hier die Variation der Gamma-Verteilung.

Die Berechnung der mittleren Kreislaufzeit kann nach der Funktion der Gamma-Verteilung und wegen des geringen gerichteten Fehlers vor allem nach der eigenen Variation empfohlen werden (r = 0,98).

VI. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN



C_{index}	beliebige Konzentration
F	Fläche
FE_1	Fläche des exponentiellen Abfalles: nach der Rechteckformel
FE_2	nach der Trapezgleichung
FE_3	nach dem Integral der Funktion
k	Korrekturfaktor
zu k oder F	beigefügter Buchstabe steht für:
D	DOW
H	HETZEL et al.
L	LEWI
P	Primärfläche nach HAMILTON
S	STOW und HETZEL
T	THOMPSON
V	Eigene Variation der Gamma-Verteilung
W	WARNER und WOOD
MCT	mittlere Kreislaufzeit
t_{index}	beliebige Zeit
Q	Quotient aus berechneter Fläche durch Primärfläche

Herrn Professor Dr. med. K.W. S c h n e i d e r möchte ich für das interessante Thema und für seine Anregungen und Ratschläge während der Arbeit danken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Professor Dr. med. E. W o l l h e i m für die Möglichkeit an seiner Klinik zu arbeiten und für die freundliche Übernahme des Korreferates.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) BOYETT, J.D. D.E. STOWE, L.H. BECKER, W.E. BRITZ: J.Lab.Clin.Med. 64, 160 (1964)

2) BRONSTEIN, I.N. K.A. SEMENDJAJEW: Taschenbuch der Mathematik Verlag H. Deutsch, Zürich und Frankfurt/M. (1968)

3) CHEIKHZADEH, A. K.W. SCHNEIDER, N. MENAUER, P. ROST: Z.f.Kreislaufforschung 57, 1161 (1968)

4) CLARK, R.C. M.W. STOIK: J.Appl.Physiol. 19, 526 (1964)

5) COHN, J.D. L.R.M. DEL GUERCIO: Ann.Surg. 164, 109 (1966)

6) DOW, P.: J.Appl.Physiol. 7, 399 (1955)

7) EVANS, R.L.: J.Appl.Physiol. 14, 457 (1959)

8) GEIGY: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage Basel (1967)

9) GORTEN, R.C. H.M. HUGHES: Amer.Heart J. 67, 383 (1964)

10) HAMILTON, W.F. J.W. MOORE, J.M. KINSMAN, R.G. SPURLING: Amer.J.Physiol. 85, 377 (1928)

11) HEGGLIN, R. W. RUTISHAUSER, G. KAUFMANN, H. LÜTHY: Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode Stuttgart, Thieme Verlag (1962)

12) HETZEL, P.S. H.J.C. SWAN, A.A. RAMIREZ DE ARELLANO, E.H. WOOD: J.Appl.Physiol. 13, 92 (1958)

13) HOFFMAN, J.I.E.: J.Appl.Physiol. 15, 535 (1960)

14) KORNER, P.I.: Progr.Biophys. 11, 113 (1961)

15) LEWI, P.: Amer.J.Physiol. 207, 144 (1964)

16) LEWIS, E.A.: J.Appl.Physiol. 6, 93 (1953)

17) LILIENFIELD, L.S.
R.D. KOVACH: Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 91, 595 (1956)

18) NICHOLSON, J.W.
E.H. WOOD: J.Lab.Clin.Med. 38, 588 (1951)

19) ROST, R.
K.W. SCHNEIDER: Arch.f.Kreislauff. 46, 257 (1965)

20) ROTTMANN, K.: Mathematische Formelsammlung Bibliographisches Institut, Mannheim (1960)

21) SCHNEIDER, K.W.
H. HOCHREIN: Arch.f.Kreislauff. 39, 21 (1962)

22) SCHNEIDER, K.W.
P. HASSENSTEIN: Arch.f.Kreislauff. 42, 84 (1963)

23) SHEPPARD, C.W.
L.J. SAVAGE: Physiol.Rev. 83, 489 (1951)

24) SHEPPARD, C.W.: Amer.J.Physiol. 171, 767 (1952)

25) SHEPPARD, C.W.: Minn.Med. 37, 93 (1954)

26) SPIECKERMANN, P.G.
H.J. BRETSCHNEIDER: Arch.f.Kreislauff. 55, 211 (1967)

27) STOW, R.W.
P.S. HETZEL: J.Appl.Physiol. 7, 161 (1954)

28) THOMPSON, H.K.
C.F. STARMER,
R.E. WHALEN,
H.D. McINTOSH: Circ.Res. 14, 502 (1964)

29) THORBURN, G.D.: J.Appl.Physiol. 16, 891 (1961)

30) THORBURN, G.D.
P.J. KORNER,
J. STEPHENS: Clin.Sci. 18, 345 (1959)

31) WARNER, H.R.
E.H. WOOD: J.Appl.Physiol. 5, 111 (1952)

32) WILLIAMS, J.
T. O'DONOVAN,
E.H. WOOD: J.Appl.Physiol. 21, 695 (1966)

L e b e n s l a u f

Am 3. März 1942 wurde ich als zweites Kind des Diplom-Volkswirtes Johann M e n a u e r und seiner Ehefrau Marianne, geb. Hart in Würzburg geboren.

Ab September 1948 besuchte ich die Volksschule, nach dem vierten Schuljahr wurde ich 1952 in das "Alte Gymnasium" zu Würzburg am Rennwegerring aufgenommen. In dem neu erbauten "Wirsberg-Gymnasium" erhielt ich im Juli 1962 das Reifezeugnis. Ab Oktober 1962 leistete ich meinen 18-monatigen Wehrdienst. Am 31. März entlassen, immatrikulierte ich mich zum Sommersemester 1964 an der Universität Würzburg.zum Studium der Medizin. 1955 bestand ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1967 im Frühjahr die ärztliche Vorprüfung. Am 22. März 1969 heiratete ich die medizinisch-technische Assistentin Ingrid Wollner. Nach dem Wintersemester 1969/70 schloß ich das Studium der Medizin mit dem Staatsexamen ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt habe und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Norbert Menauer